

⑱ 公開特許公報 (A)

昭62-155279

⑲ Int.Cl.

C 07 D 487/04

識別記号

134

府内整理番号

7169-4C

⑳ 公開 昭和62年(1987)7月10日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全47頁)

㉑ 発明の名称 新規な β -ラクタム化合物

㉒ 特願 昭60-247948

㉓ 出願 昭60(1985)11月7日

優先権主張

㉔ 昭59(1984)11月8日 ㉕ 日本(JP) ㉖ 特願 昭59-234064

㉗ 発明者 砂川 淳 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社
内㉘ 発明者 松村 春記 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社
内㉙ 発明者 井上 孝明 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社
内

㉚ 発明者 深沢 万左友 宝塚市高司4丁目2番1号 住友製薬株式会社内

㉛ 出願人 住友製薬株式会社 大阪市東区道修町2丁目40番地

㉜ 代理人 弁理士 大冢 邦久

最終頁に続く

明細書

で表わされる基、一般式(2)

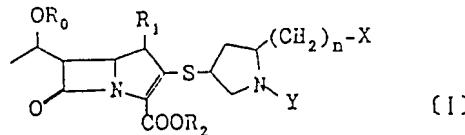
1. 発明の名称

-ZCOR₅ (2)新規な β -ラクタム化合物(式中、Zは-NH-基または複雑原子を示し、R₅

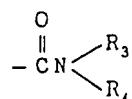
2. 特許請求の範囲

はアミノ基、低級アルキル置換アミノ基、低級アルコキシ基または低級アルキル基を示す。)

1) 一般式(1)

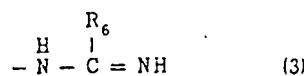


(式中、R₁は水素原子または低級アルキル基を示し、R₂は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示し、R₀は水素原子または水酸基の保護基を示し、Xは一般式(1))

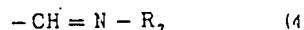


(式中、R₃およびR₄は同一でも、異なるつていてもよく、水素原子または低級アルキル基を示すか、またはR₃とR₄が一緒になつてアルキレン基を示す。)

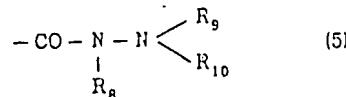
で表わされる基、一般式(3)

(式中、R₆は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる基、一般式(4)

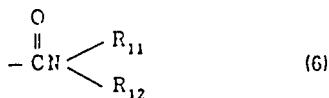
(式中、R₇は低級アルキル置換アミノ基または低級アルコキシ基を示す。)

で表わされる基または一般式(5)

(式中、R₈、R₉およびR₁₀は同一でも、異なるつていてもよく、水素原子または低級アルキル基を示す。)

す。)

て表わされる基を示すか、またはXはアミノ基、保護されたアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカンスルホニル基を示し、Yは水素原子、アミノ基の保護基、一般式(6)



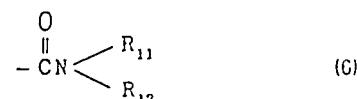
(式中、R₁₁およびR₁₂は同一でも、異なるついててもよく、水素原子または低級アルキル基を示す。) て表わされる基、または一般式(7)



(式中、R₂₀は水素原子または低級アルキル基を示す。)

て表わされる基を示し、ロは1~4の整数を示す。) て表わされるβ-ラクタム化合物またはその塩。

て表わされる基を示すか、またはXcはアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカンスルホニル基を示し、Ycは水素原子、一般式(6)



て表わされる基または一般式(7)



て表わされる基を示す。)

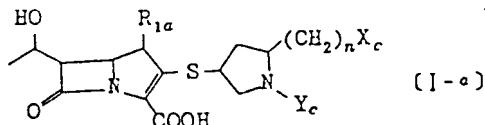
て表わされる化合物である特許請求の範囲第1項に記載のβ-ラクタム化合物およびその塩。

3. 発明の詳細な説明

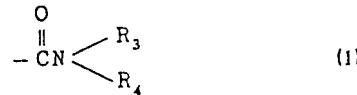
本発明は抗菌作用を有するか、または抗菌作用を有する化合物の中間体である新規なβ-ラクタム化合物及びその塩に関する。

チエナマイシンをはじめとするカルバペネム化合物がすぐれた抗菌作用を示すことから多くの研

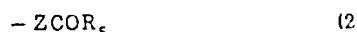
2) 一般式(I)で示される化合物が一般式(I-a)



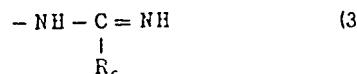
(式中、R_{1a}は水素原子または低級アルキル基を示し、Xcは一般式(1)



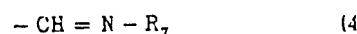
て表わされる基、一般式(2)



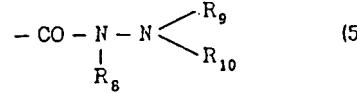
て表わされる基、一般式(3)



て表わされる基、一般式(4)



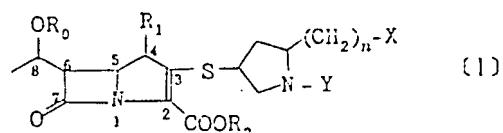
て表わされる基または一般式(5)



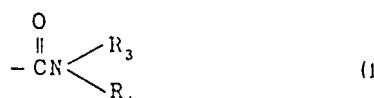
究グループで、その研究がなされ、数多くのカルバペネム誘導体が報告されている。

本発明者らも抗菌剤としてすぐれたカルバペネム化合物を目指して幾々研究を重ねた結果、一般式(I)で表わされる化合物が強力な抗菌作用を有するか、あるいはその前駆体となりうることを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式(I)



(式中、R₁は水素原子または低級アルキル基を示し、R₂は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示し、R₀は水素原子または水酸基の保護基を示し、Xは一般式(1)



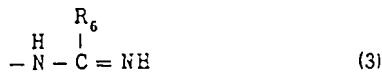
(式中、R₃およびR₄は同一でも、異なるついていて

もよく、水素原子または低級アルキル基を示すか、またはR₃とR₄が一緒になつてアルキレン基を示す。)

で表わされる基、一般式(2)



(式中、Zは-NH-基または酸素原子を示し、R₅はアミノ基、低級アルキル置換アミノ基、低級アルコキシ基または低級アルキル基を示す。) で表わされる基、一般式(3)



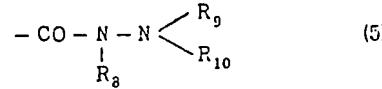
(式中、R₆は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる基、一般式(4)



(式中、R₇は低級アルキル置換アミノ基、または低級アルコキシ基を示す。)

で表わされる基または一般式(5)



で表わされる基を示し、nは1～4の整数を示す。) で表わされる新規なβ-ラクタム化合物またはその塩及びその製造法に関するものである。

前記一般式(1)中、R₁は、好適には水素原子、例えば、メチル基、エチル基のようなC₁～C₃低級アルキル基である。R₂で示されるカルボキシル基の保護基としては、例えばメチル、エチル、イソブロピル、tert-ブチルのような直鎖状若しくは分枝鎖状の炭素数1～4の低級アルキル基、例えば2-ヨウ化エチル、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニルのようなハログノ低級アルキル基、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブロキシメチルのような低級アルコキシメチル基、例えばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチルのような低級脂肪族アシルオキシメチル基、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチルのような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジ

(式中、R₈、R₉およびR₁₀は同一でも、異なるてもよく、水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる基を示すか、またはXはアミノ基、保護されたアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカンスルホニル基を示し、Yは水素原子、アミノ基の保護基、一般式(6)



(式中、R₁₁およびR₁₂は同一でも、異なるてもよく、水素原子または低級アルキル基を示す。) で表わされる基、または一般式(7)



(式中、R₂₀は水素原子または低級アルキル基を示す。)

ル、p-ニトロベンジルのようなアラルキル基、ベンズヒドリル基、およびフタリジル基等をあげることができる。

R₀で示される水酸基の保護基としては、例えばtert-ブチルオキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、例えば2-ヨウ化エチルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニルのようなハログノアルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニルのようなアラルキルオキシカルボニル基、例えばトリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリルのようなトリアルキルシリル基等をあげることができる。

Xが一般式(1)、(2)、(3)、(4)または(5)で表わされる基である場合について、次に説明する。

一般式(1)のR₃及びR₄で示される低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等のC₁～C₃低級アルキル基があげられ、ま

た R_3 と R_4 が一緒になつてアルキレン基を示す場合には、該アルキレン基は N-原子と結合して、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペラジン等の 3~7員環を形成する。

一般式(2)の R_5 で示される低級アルキル置換アミノ基としては、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の C_1-C_3 低級アルキル置換アミノ基を、低級アルコキシ基としては、例えばメチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基等の C_1-C_3 低級アルコキシ基を、低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等の C_1-C_3 低級アルキル基をあげることができる。

一般式(3)の R_6 で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル基等の C_1-C_3 低級アルキル基をあげることができる。

一般式(4)の R_7 で示される低級アルキル置換アミノ基としては、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の C_1-C_3 低級アルキル置換アミノ基を、低級アル

シ基、イソプロピルオキシ基等の C_1-C_3 低級アルコキシ基を、低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等の C_1-C_3 低級アルキルチオ基を、低級アルカンスルホニル基としては、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基等の低級アルカンスルホニル基をあげることができる。

次に一般式(1)の Y について述べると、アミノ基の保護基としては先に述べたアミノ基の保護基と同様の例を、一般式(6)の R_{11} 及び R_{12} で示される低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、ローブロピル基等の C_1-C_4 低級アルキル基等を、また一般式(7)の R_{20} で示される低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基等の C_1-C_3 低級アルキル基等をあげることができる。

前記一般式(1)において R_2 が水素原子であるカルボン酸化合物は、必要に応じて塩、特に薬理学上許容される塩の形にすることができる。その

ルコキシ基としては、例えばメチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基等の C_1-C_3 低級アルコキシ基をあげることができる。

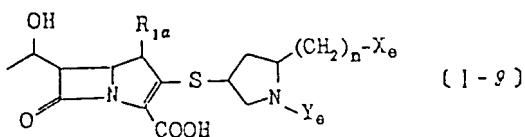
一般式(5)の R_8 , R_9 および R_{10} で示される低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等の C_1-C_4 低級アルキル基をあげることができる。

また、X で示される保護されたアミノ基としては、先に述べた水酸基の保護基と同様の例を、低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基等の C_1-C_4 低級アルキルオキシカルボニル基を、アラルキルオキシカルボニル基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基等の置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基を、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、ローブロピルオキ

シカルボニル基としてリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような無機金属の塩あるいはアンモニウム、シクロヘキシルアンモニウム、ジイソプロピルアンモニウム、トリエチルアンモニウムのようなアンモニウム塩類をあげることができると、好適にはナトリウム塩およびカリウム塩である。

また前記一般式(1)において Y が水素原子あるいは一般式(7)で表わされる基である化合物、または X がアミノ基、一般式(3)で示される基である化合物等の塩基性を有する化合物は、必要に応じて塩、特に薬理学上許容される塩の形にことができる。そのような塩としては、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸との塩類をあげることができる。

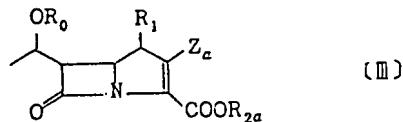
一般式(1)で表わされる本発明化合物群の中で好適な化合物としては、一般式(1-8)



(式中、 R_{1a} は水素原子またはメチル基を示し、 X_a は前記一般式(1)、(2)、(3)、(4)または(5)で表わされる基を示すか、または X_a はアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカンスルホニル基を示し、 Y_a は水素原子、一般式(6)で示される置換基または一般式(7)で示される置換基を示し、 α は前記と同じ意味を表わす。) で表わされる化合物をあげることができる。

以下に本発明化合物の製造法について説明する。

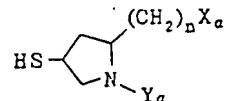
(I) 一般式(III)



(式中、 R_0 および R_1 は前記と同じ意味を表わし、 R_{2a} はカルボキシル基の保護基を示し、 Z_a は水酸基の反応性エステル基を示す。) で表わされるアルコールの反応性エステルを一般式(N)

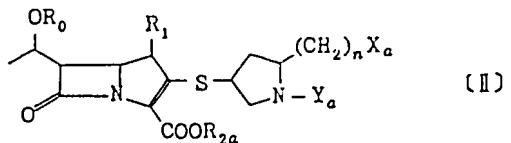
ができる。

ここで Z_a で示される水酸基の反応性エステルとしては、例えは置換もしくは無置換アリールスルホン酸エ斯特ル、低級アルカンスルホン酸エ斯特ル、ハロゲン低級アルカンスルホン酸エ斯特ルおよびジアリールホスホリックアシッドエ斯特ルならびにハロゲン化水素とのエ斯特ルであるハロゲン化物などをあげることができる。さらに、置換もしくは無置換アリールスルホン酸エ斯特ルとしては、例えはベンゼンスルホン酸エ斯特ル、p-トルエンスルホン酸エ斯特ル、p-ニトロベンゼンスルホン酸エ斯特ル、p-ブロモベンゼンスルホン酸エ斯特ルなどを、低級アルカンスルホン酸エ斯特ルとしては、例えはメタンスルホン酸エ斯特ル、エタンスルホン酸エ斯特ルなどを、ハロゲン低級アルカンスルホン酸エ斯特ルとしては、例えはトリフルオロメタンスルホン酸エ斯特ルなどを、ジアリールホスホリックアシッドエ斯特ルとしては、例えはジフェニルホスホリックアシッドエ斯特ルなどを、またハロゲン化物としては、



(式中、 X_a は前記一般式(1)、(2)、(4)または(5)で表わされる基を示すか、または X_a は保護されたアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、または低級アルカンスルホニル基を示し、 Y_a はアミノ基の保護基または一般式(6)で示される置換基を示し、 n は前記と同じ意味を示す。)

で表わされるメルカプト化合物を不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させて一般式(II)



(式中、 R_0 、 R_1 、 R_{2a} 、 X_a 、 Y_a 及び n は前記と同じ意味を表わす。)

で表わされる β -ラクタム化合物を製造すること

例えば塩素、臭素、ヨウ素化物などを挙げることができ。このようなアルコールの反応性エ斯特ルの中で好適なものとしては、p-トルエンスルホン酸エ斯特ル、メタンスルホン酸エ斯特ル、ジフェニルホスホリックアシッドエ斯特ルを挙げることができる。

R_{2a} は前記 R_2 における保護基に対応し、そのような保護基の例としても R_2 と同様のものを挙げることができる。

本反応で用いられる不活性溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラミド等を挙げることができ。好適なものとしてはアセトニトリル、ジメチルホルムアミドを挙げることができる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、 γ -ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等を挙げることができが、特に好適なものとしてジイソプロピルア

ミンを挙げることができる。

塩基は反応が十分進行するだけの量が必要であり、一般式(N)で表わされる原料メルカプタン化合物に対して通常1~1.5当量を用いて行うことができる。

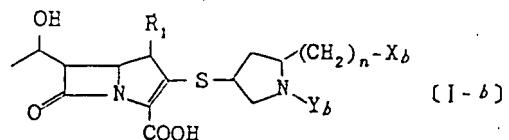
一般式(N)で表わされる原料メルカプト化合物は、反応が十分進行するだけの量が必要であり、大過剰量を用いることができるが、アルコールの反応性エステル(Ⅲ)に対して通常1~1.5当量を用いて行うことができる。

反応温度は-78℃~60℃の範囲で行われるが、-40℃~40℃の範囲が好適である。

なお、反応終了後は通常の有機化学的手法によつて成継体をとり出すことができる。

次に、このようにして得られた一般式(Ⅱ)で表わされる化合物からは、必要に応じてR₀における水酸基の保護基の除去反応、X_a及びY_aにおけるアミノ基の保護基の除去反応、カルボキシル基の保護基R_{2a}の除去反応を適宜組合せて行うことにより、一般式(I-b)

ルボキシル基の保護基R_{2a}がハロゲノアルキル基、アラルキル基またはベンズヒドリル基である化合物は適当な還元反応に付することによつて保護基を除去することができる。そのような還元反応としては保護基がハロゲノアルキシカルボニル基やハロゲノアルキル基である場合には酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール等の有機溶媒と亜鉛による還元が好適であり、保護基がアラルキルオキシカルボニル基、アラルキル基、ベンズヒドリル基である場合には白金あるいはパラジウム-炭素のような触媒を用いる接触還元反応が好適である。この接触還元反応で使用される溶媒としては、メタノール、エタノールのようないわゆる低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類もしくは酢酸、またはこれらの有機溶媒と水あるいはリン酸、モルホリノプロパンスルホン酸等の緩衝液との混合溶剤が好適である。反応温度は0℃~100℃の範囲で行われるが、0℃~40℃の範囲が好適である。また水素圧は常圧あるいは加圧下で行うことができる。また、保護基

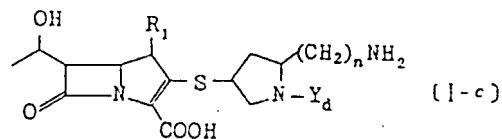


(式中、R₁およびnは前記と同じ意味を表わし、X_bは前記一般式(1), (2), (4)または(5)で示される基を表わすか、またはX_bはアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカンスルホニル基を表わし、Y_bは水素原子または前記一般式(6)で示される基を表わす。)で表わされるβ-ラクタム化合物を製造することができる。

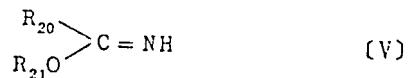
保護基の除去はその種類により異なるが、一般に知られている方法によつて除去される。例えば前記一般式(Ⅱ)において、R₀における水酸基の保護基および/またはX_aおよびY_aにおけるアミノ基の保護基がハロゲノアルキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基である化合物、カ

ガニトロベンジルオキシカルボニル基またはニトロベンジル基である場合には、光反応によつても保護基を除去することができる。

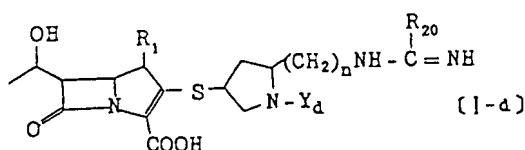
(ii) 一般式(I-c)



(式中 R₁およびnは前記と同じ意味を表わし、Y_dは一般式(6)で表わされる置換基を示す。)で表わされる化合物と一般式(V)



(式中、R₂₀は前記と同じ意味を示し、R₂₁は低級アルキル基またはベンジル基を示す。)で表わされる化合物あるいはその酸との塩とをアルカリ性条件下で反応させることにより一般式(I-a)



(式中 R_1 、 R_{20} 、 n および Y_d は前記と同じ意味を表わす。)

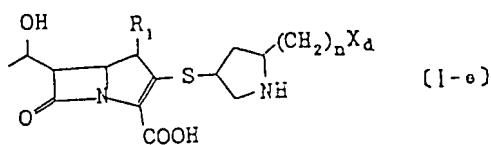
で表わされる β -ラクタム化合物を製造することができる。

上記一般式(V)で表わされる化合物の R_{21} としては、例えばメチル、エチル、ローブロピル、イソブロピル、ローブチル、イソブチルのような炭素数1～5の低級アルキル基とベンジル基を挙げることができるが、好適にはメチル、エチルである。また、酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハログン化水素酸の塩をあげることができると好適には塩酸との塩である。

アルカリ性条件下での反応は pH 8～14の範囲で行うことができるが、好適には pH 9～10付近である。反応に使用されるアルカリ試剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアル

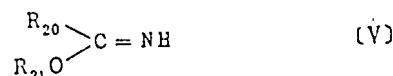
応成継体を得ることができる。

(b) 一般式(I-e)



(式中、 R_1 および n は前記と同じ意味を表わし、 X_d は前記一般式(I)、(II)、(IV)または(V)で表わされる基を示すか、または X_d は保護されたアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、または低級アルカンスルホニル基を示す。)

で表わされる化合物と一般式(V)



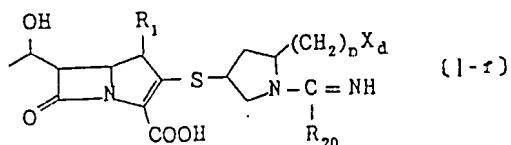
(式中、 R_{20} は水素原子または低級アルキル基を示し、 R_{21} は前記と同じ意味を表わす。)

で表わされる化合物あるいはその酸との塩とをアルカリ性条件下で反応させることにより一般式

カリ金属水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩を挙げることができるが、好適には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物である。また本反応は好適には水を溶媒として実施されるが水と有機溶媒との混合溶媒中でも実施することができる。使用される有機溶媒としてはメタノール、エタノール、ローブロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等を挙げることができる。反応は、適宜冷却または加热することにより抑制または促進することができるが、好適な反応温度は0℃～室温である。

反応終了後は通常の有機化学的手法により成継体をとり出すことができるが、例えば反応混合物の液性を中性付近とした後吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、目的化合物の溶出する部分を分取し、凍結乾燥することにより反

(I-f)



(式中、 R_1 、 R_{20} 、 n および Y_d は前記と同じ意味を表わす。)

で表わされる β -ラクタム化合物を製造することができる。

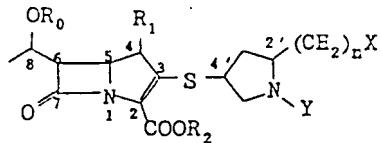
上記一般式(V)で表わされる化合物の酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハログン化水素酸の塩をあげることができると好適には塩酸との塩である。

アルカリ性条件下での反応は pH 8～14の範囲で行うことができるが好適には pH 9～10付近である。反応に使用されるアルカリ試剤として水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸

塩を挙げることができるが、好適には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物である。また本反応は好適には水を溶媒として実施されるが水と有機溶媒との混合溶媒中でも実施することができる。使用される有機溶媒としてはメタノール、エタノール、ローブロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等を挙げることができる。反応は、適宜冷却または加熱することにより抑制または促進することが可能であり、好適な反応温度は0°C~室温である。

反応終了後は通常の有機化学的手法により成綱体を取り出すことができ、例えば反応混合物の液相を中性付近とした後吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、目的化合物の溶出する部分を分取し、凍結乾燥することにより反応成綱体を得ることができる。

前記一般式(I)で示される化合物には次式

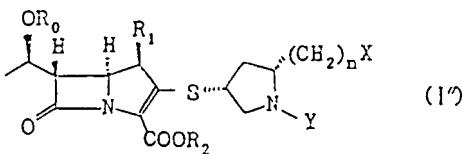
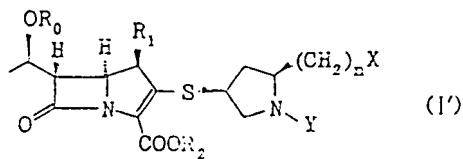


に示されるように、カルバペネム骨格の4位、5位、6位、および8位の不斉炭素に基づく光学異性体および立体異性体が存在し、これらの異性体が便宜上すべて单一の式で示されているが、これによつて本発明の記載の範囲は限定されるものではなく、本発明は各不斉炭素原子に基づく、すべての異性体及び異性体混合物を含むものである。しかしながら、5位、6位の立体配位については、好適には、R₁が水素原子の場合 5位の炭素原子がR配位を有する (5R,6S) 配位、(5R,6R) 配位の化合物を、R₁が低級アルキル基である場合には、5位の炭素原子がS配位を有する (5S,6S) 配位、(5S,6R) 配位の化合物を挙げることができる。8位については、好適なものとしてR配位を有する化合物を選択することができる。また4位についてはR配位とS配位の異性体があり、

好適なものとしてはR配位を挙げることができる。

更に好適なものとしては、R₁が水素原子の場合には (5R,6S,8R) 配位、(5R,6R,8R) 配位を有する化合物を、R₁が低級アルキル基である場合には (4R,5S,6S,8R) 配位、(4R,5S,6R,8R) 配位を有する化合物を挙げることができる。

最も好適な配位の化合物としては次の式(I')または(I'')で示す化合物を挙げることができる。



(式中、R₀、R₁、R₂、X、YおよびYは前記と同じ意味を表わす。)

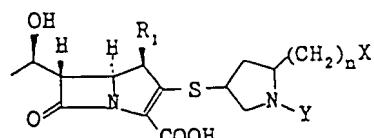
このような配位を有する異性体を製造する場合は原料化合物(III)と(N)において各自対応する異

性体を使用することができる。

前記一般式(I)で示される本発明化合物は3位に各種の2-置換ピロリジン-4-イルチオ基を有し、4位に低級アルキル基を有する新規なカルバペネム誘導体群であり、これらの化合物は優れた抗菌活性を表わし、医薬として有用な化合物であるか、あるいはそれらの活性を表わす化合物の重要な間体である。

本発明によつて得られるR₀およびR₂が水素原子である前記一般式(I)を有する化合物の具体例としては、例えば以下の表1に示した化合物を挙げることができる。なお表1中、Meはメチル基、Etはエチル基、Acはアセチル基、Prはプロピル基を表わす。

表 1



α	R ₁	n	X	Y	α	R ₁	n	X	Y
1	H	1	CONH ₂	H	16	Me	1	COOEt	H
2	Me	1	CONH ₂	H	17	H	1	NHCONH ₂	H
3	H	1	CONHMe	H	18	Me	1	NHCONHMe	H
4	Me	1	CONHMe	H	19	H	1	NHCONHMe	H
5	H	1	CONMe ₂	H	20	Me	1	NHCONMe ₂	H
6	Me	1	CONMe ₂	H	21	H	1	NHCONMe ₂	H
7	H	1	CON C_6H_4	H	22	Me	1	NHCONMe ₂	H
8	Me	1	CON C_6H_4	H	23	H	1	NHAc	H
9	H	1	CON C_6H_4	H	24	Me	1	NHAc	H
10	Me	1	CON C_6H_4	H	25	H	1	NHCOOMe	H
11	H	1	CON C_6H_4	H	26	Me	1	NHCOOMe	H
12	Me	1	CON C_6H_4	H	27	H	1	NHCOOEt	H
13	H	1	COOMe	H	28	Me	1	NHCOOEt	H
14	Me	1	COOMe	H	29	H	1	OAc	H
15	H	1	COOEt	H	30	Me	1	OAc	H

α	R ₁	n	X	Y	α	R ₁	n	X	Y
31	H	1	OCONH ₂	H	46	Me	1	CONHMe	CH=NH
32	Me	1	OCONH ₂	H	47	H	1	CONHMe	C=NH Me
33	H	1	OCONHMe	H	48	Me	1	CONHMe	C=NH Me
34	Me	1	OCONHMe	H	49	H	1	CONMe ₂	CH=NH
35	H	1	OCONMe ₂	H	50	Me	1	CONMe ₂	CH=NH
36	Me	1	OCONMe ₂	H	51	H	1	CONMe ₂	C=NH Me
37	H	1	NH-CH=NH	CONMe ₂	52	Me	1	CONMe ₂	C=NH Me
38	Me	1	NH-CH=NH	CONMe ₂	53	H	1	CON C_6H_4	CH=NH
39	H	1	NH-C=NH Me	CONMe ₂	54	Me	1	CON C_6H_4	CH=NH
40	Me	1	NH-C=NH Me	CONMe ₂	55	H	1	CON C_6H_4	C=NH Me
41	H	1	CONH ₂	CH=NH	56	Me	1	CON C_6H_4	C=NH Me
42	Me	1	CONH ₂	CH=NH	57	H	1	NHCONMe ₂	CH=NH
43	H	1	CONH ₂	C=NH Me	58	Me	1	NHCONMe ₂	CH=NH
44	Me	1	CONH ₂	C=NH Me					
45	H	1	CONHMe	CH=NH					

α	R ₁	n	X	Y	α	R ₁	n	X	Y
59	H	1	NHCONMe ₂	C = NH Me	76	Me	1	OCOOME	H
		1			77	H	1	OCOOEt	H
60	Me	1	NHCONMe ₂	C = NH Me	78	Me	1	OCOOEt	H
		1			79	H	1	COOH	H
61	H	1	CONHET	H	80	Me	1	COOH	H
62	Me	1	CONHET	H	81	H	2	CONH ₂	H
63	H	1	CONEt ₂	H	82	Me	2	CONH ₂	H
64	Me	1	CONEt ₂	H	83	H	2	CONMe	H
65	H	1	NHCONHET	H	84	Me	2	CONHMe	H
66	Me	1	NHCONHET	H	85	H	2	CONMe ₂	H
67	H	1	NHCONEt ₂	H	86	Me	2	CONMe ₂	H
68	Me	1	NHCONEt ₂	H	87	H	2	CON $\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$	H
69	H	1	OCONHET	H	88	Me	2	CON $\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$	H
70	Me	1	OCONHET	H	89	H	2	CON $\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$	H
71	H	1	OCONEt ₂	H	90	Me	2	CON $\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$	H
72	Me	1	OCONEt ₂	H	91	H	2	COOMe	H
73	H	1	OCOEt	H	92	Me	2	COOMe	H
74	Me	1	OCOEt	H	93	H	2	COOH	H
75	H	1	OCOOME	H	94	Me	2	COOH	H

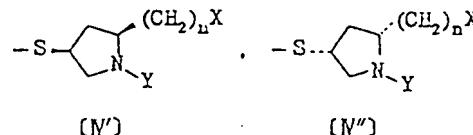
α	R ₁	n	X	Y	α	R ₁	n	X	Y
95	H	2	CONH ₂	CH = NH	108	Me	3	CONH ₂	H
		2		CH = NH	109	H	3	CONHMe	H
97	H	2	CONH ₂	C = NH Me	110	Me	3	CONHMe	H
		2			111	H	3	CONMe ₂	H
98	Me	2	CONH ₂	C = NH Me	112	Me	3	CONMe ₂	H
		2			113	H	3	CON $\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$	H
99	H	2	CONHMe	CH = NH	114	Me	3	CON $\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$	H
100	Me	2	CONHMe	CH = NH	115	H	3	COOMe	H
101	H	2	CONHMe	C = NH Me	116	Me	3	COOMe	H
		2			117	H	3	COOH	H
102	Me	2	CONHMe	C = NH Me	118	Me	3	COOH	H
		2			119	H	3	CONH ₂	CH = NH
103	H	2	CONMe ₂	CH = NH	120	Me	3	CONH ₂	CH = NH
104	Me	2	CONMe ₂	CH = NH	121	H	3	CONH ₂	C = NH Me
105	H	2	CONMe ₂	C = NH Me	122	Me	3	CONH ₂	C = NH Me
		2			123	H	3	CONHMe	CH = NH
106	Me	2	CONMe ₂	C = NH Me	124	Me	3	CONHMe	CH = NH
107	H	3	CONH ₂	H				CONHMe	CH = NH

M	R_1	n	X	Y	M	R_1	n	X	Y
125	H	3	CONHMe	$\begin{array}{c} \text{C} = \text{NH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	140	Me	4	COOH	H
					141	H	4	CONO	H
126	Me	3	CONHMe	$\begin{array}{c} \text{C} = \text{NH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	142	Me	4	CONO	H
					143	H	4	CONH_2	$\text{CH} = \text{NH}$
127	H	3	CONMe_2	$\text{CH} = \text{NH}$	144	Me	4	CONH_2	$\text{CH} = \text{NH}$
128	Me	3	CONMe_2	$\text{CH} = \text{NH}$	145	H	4	CONH_2	$\begin{array}{c} \text{C} = \text{NH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$
129	H	3	CONMe_2	$\begin{array}{c} \text{C} = \text{NH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	146	Me	4	CONH_2	$\begin{array}{c} \text{C} = \text{NH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$
130	Me	3	CONMe_2	$\begin{array}{c} \text{C} = \text{NH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	147	H	4	CONHMe	$\text{CH} = \text{NH}$
131	H	4	CONH_2	H	148	Me	4	CONHMe	$\text{CH} = \text{NH}$
132	Me	4	CONH_2	H	149	H	4	CONHMe	$\begin{array}{c} \text{C} = \text{NH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$
133	H	4	CONHMe	H					
134	Me	4	CONHMe	H	150	Me	4	CONHMe	$\begin{array}{c} \text{C} = \text{NH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$
135	H	4	CONMe_2	H					
136	Me	4	CONMe_2	H	151	H	4	CONMe_2	$\text{CH} = \text{NH}$
137	H	4	COOMe	H	152	Me	4	CONMe_2	$\text{CH} = \text{NH}$
138	Me	4	COOMe	H	153	H	4	CONMe_2	$\begin{array}{c} \text{C} = \text{NH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$
139	H	4	COOH	H					

M	R_1	n	X	Y	M	R_1	n	X	Y
154	Me	4	CONMe_2	$\begin{array}{c} \text{C} = \text{NH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	170	Me	1	CONHNH_2	H
					171	H	1	CONHNMe_2	H
155	H	1	CN	H	172	Me	1	CONHNMe_2	H
156	Me	1	CN	H	173	H	1	CONMeNMe_2	H
157	H	1	$\text{CH} = \text{N-OMe}$	H	174	Me	1	CONMeNMe_2	H
158	Me	1	$\text{CH} = \text{N-OMe}$	H	175	H	1	CONHNET_2	H
159	H	1	$\text{CH} = \text{N-OEt}$	H	176	Me	1	CONHNET_2	H
160	Me	1	$\text{CH} = \text{N-OEt}$	H	177	H	1	CONMeNET_2	H
161	H	1	$\text{CH} = \text{NNMe}_2$	H	178	Me	1	CONMeNET_2	H
162	Me	1	$\text{CH} = \text{NNMe}_2$	H					
163	H	1	$\text{CH} = \text{NNEt}_2$	H	179	H	1	$\text{CONMeN} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \diagdown \\ \text{Et} \end{array}$	H
164	Me	1	$\text{CH} = \text{NNEt}$	H	180	Me	1	$\text{CONMeN} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \diagdown \\ \text{Et} \end{array}$	H
165	H	1	$\text{CH} = \text{NN} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \diagdown \\ \text{Et} \end{array}$	H	181	H	1	OH	H
166	Me	1	$\text{CH} = \text{NN} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \diagdown \\ \text{Et} \end{array}$	H	182	Me	1	OH	H
167	H	1	$\text{CH} = \text{NNHMMe}$	H	183	H	1	SMe	H
168	Me	1	$\text{CH} = \text{NNHMMe}$	H	184	Me	1	SEt	H
169	H	1	CONHNH_2	H	185	H	1	SEt	H
					186	Me	1	SEt	H

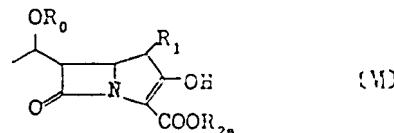
α	R ₁	n	X	Y	α	R ₁	n	X	Y
187	H	1	S-n-Pr	H	206	Me	1	O-iPr	H
188	Me	1	S-n-Pr	H	207	H	1	OH	CH=NH
189	H	1	S-i-Pr	H	208	Me	1	OH	C≡NH
190	Me	1	S-i-Pr	H	209	H	1	OH	C = NH Me
191	H	1	SO ₂ Me	H					
192	Me	1	SO ₂ Me	H	210	Me	1	OH	C = NH Me
193	H	1	SO ₂ Et	H					
194	Me	1	SO ₂ Et	H	211	H	1	SMe	CH=NH
195	H	1	SO ₂ nPr	H	212	Me	1	SMe	CH=NH
196	Me	1	SO ₂ nPr	H	213	H	1	SMe	C = NH Me
197	H	1	SO ₂ iPr	H					
198	Me	1	SO ₂ iPr	H	214	Me	1	SMe	C = NH Me
199	H	1	OMe	H					
200	Me	1	OMe	H	215	H	1	SO ₂ Me	CH=NH
201	H	1	OEt	H	216	Me	1	SO ₂ Me	CH=NH
202	Me	1	OEt	H	217	H	1	SO ₂ Me	C = NH Me
203	H	1	O-nPr	H					
204	Me	1	O-nPr	H	218	Me	1	SO ₂ Me	C = NH Me
205	H	1	O-iPr	H					

α	R ₁	n	X	Y
219	H	1	OMe	CH = NH
220	Me	1	OMe	CH = NH
221	H	1	OMe	C = NH Me
222	Me	1	OMe	C = NH Me



(式中、 X , Y および ν は前記と同じ意味を表わす。)

原料化合物である化合物(IV)は、一般式(V)



[式中、 R_0 、 R_1 および R_{2a} は前記と同じ意味を表わす。]

で表わされる化合物を、例えばベンゼンスルホニルクロリド、 p -トルエンスルホニルクロリド、 p -トルエンスルホン酸無水物、 p -ニトロベンゼンスルホン酸無水物、 p -ブロモベンゼンスルホニルクロリド等の置換もしくは無置換アリールスルホニル化剤、例えばメタシスルホン酸無水物、メタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルク

表1に例示した化合物においては前述したように立体異性体が存在し、例示化合物は、すべての異性体を含むものである。

しかしながら好適なものとしてカルバペネム衍
格としては(4R, 5S, 6S, 8R)、(4R, 5S, 6R, 8R)
配位を有するものを挙げることができる。また3
位置換基であるピロリジニルチオ基! については、
好適なものとしては次式で表わされる配位を有す
るものをおげることができる。

ロリド等の低級アルカンスルホニル化剤、例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等のハログノ低級アルカンスルホニル化剤、例えばジフェニルクロロホスフェート等のジアリールホスホニル化剤または、例えばトリフェニルホスフィンジクロリド、トリフェニルホスフィンジブロミド、オキザリルクロリド等のハログン化剤と、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下で処理することにより製造することができる。

上記一般式(I)であらわされる化合物は公知の方法、例えばR₁が水素原子である場合には、

- (1) 特開昭55-27169号公報
- (2) ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.), 103巻, 6765頁～6767頁(1981年)
- (3) ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ・

活性を有し、特にグラム陰性菌に極めてすぐれた抗菌力を示す抗微生物として有用であるか、またはそのような抗微生物を製造するうえでの重要合成中間体として有用である。

チエナマイシンをはじめカルバペネム系化合物は生体内、特に腎に局在するデヒドロペプチダース-I (DHP-I) に不安定であることが知られているが、本発明化合物、特にR₁がβ-メチル基である化合物等は各々の化合物によつてその程度は異なるがDHP-I に対してより安定になつてゐることもその特徴としてあげることができ、本発明化合物のあるものは、DHP-I に対し極めて安定である。

本発明化合物を細菌感染症を治療する抗微生物として用いるための投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤等による経口投与あるいは静脈内注射、筋肉内注射、直腸投与などによる非経口投与があげられる。投与量は症状、年令、体重、投与形態、投与回数等によつて異なるが、通常は成人に対し1日約100～3000mgを

パーキン・I (J. Chem. Soc. Perkin I),

964頁～968頁(1981年)、

R₁が低級アルキル基である場合には

- (4) ヘテロサイクルズ (Heterocycles), 21巻, 29頁～40頁(1984年)
- (5) 特開昭58-26887号公報
- (6) 特開昭60-104088号公報

に記載の方法によつて製造することができる。

一方原料メルカプタン化合物(N)は各種の方によつてトランス-4-ヒドロキシ-L-プロリンあるいはシス-4-ヒドロキシ-D-プロリンより製造することができる。

本発明による前記一般式(I)で表わされる新規なβ-ラクタム化合物は、スタフイロコッカス・オウレウス、スタフイロコッカス・エピデルミディス、ストレプトコッカス・バイロジエンス、ストレプトコッカス・エカーリス、エシエリキア・コリ、プロテウス・ミラビリス、セラシア・マルセッセンス、シュードモナス・エルギノーザ等のグラム陽性菌、グラム陰性菌に対しすぐれた抗菌

1回または数回に分けて投与する。必要に応じて減量あるいは増量することができる。

次に実施例、参考例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はもちろんこれらに上つて何ら限定されるものではない。なお以下の実施例および参考例で用いている略号の意味は次のとおりである。

P N Z : p-ニトロベンジルオキシカルボニル基

P M Z : p-メトキシベンジルオキシカルボニル基

P M B : p-メトキシベンジル基

P N B : p-ニトロベンジル基

P_b : フェニル基

A_c : アセチル基

M_a : メタンスルホニル基

T_e : p-トルエンスルホニル基

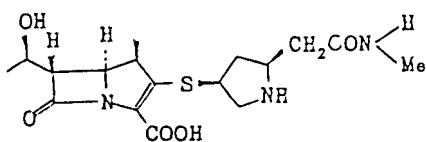
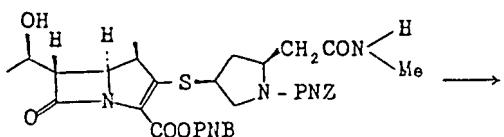
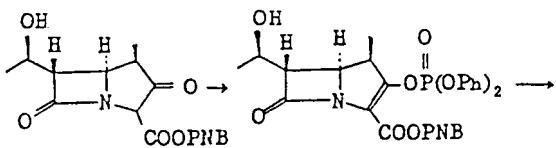
TBDMS : tert-ブチルジメチルシリル基

M_o : メチル基

E_t : エチル基

t-Bu : tert-ブチル基

実施例 1



a) (4R, 5R, 6S, 8R) - p - ニトロベンジル - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 3, 7 - ジオン - 2 - カルボキシレート (511mg) を乾燥アセトトリル (3.1mL) にとかし、塩素気流中、氷冷下でジイソプロピルエチルアミン (154mg)、次にジフェニルクロロホスフエート (317mg) の乾燥ア

セトニトリル (1mL) の溶液を加え、同温度で 1 時間搅拌した後、-35℃ にて冷却しジイソプロピルエチルアミン (154mg)、次に (2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルアミノカルボニルメチル - 4 - メルカプトピロリジン (420mg) を加え、-20~-30℃ で 1 時間搅拌した。反応液をエーテル - ジクロルメタン (4:1) の浴媒で希釈し、水洗、リン酸一カリウム水溶液洗、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、浴媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R, 5S, 6S, 8R, 2R, 4'S) - p - ニトロベンジル - 3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルアミノカルボニルメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (453mg) を得た。

IR $\text{CHCl}_3 \text{ cm}^{-1}$: 1762, 1700, 1655, 1520, 1403,

1343, 1212;

NMR δ (CDCl_3) : 1.27 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.34 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.76 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 5.47 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 6.94 (1H, bs), 8.18 (4H, d, $J=8.8\text{Hz}$);
b) (4R, 5S, 6S, 8R, 2R, 4'S) - p - ニトロベンジル - 3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルアミノカルボニルメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (453mg) をテトラヒドロフラン (21mL) にとかし、モルホリノプロパンスルホン酸緩衝液 ($\text{pH } 7.0$ 、14mL) 及び常圧の水素圧下で 1 時間室温で水素添加した後、沪過水洗した 10 % パラジウム - カーボン (549mg) を加え、常圧の水素圧下で 3 時間室温で水素添加した。触媒を沪過した後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、残液をジクロルメタンで洗浄し、水層を再度減圧下有機浴媒を留去し、残液をポリマークロマトグラフィー (CHP-20P) に付すと 1 オテトラヒド

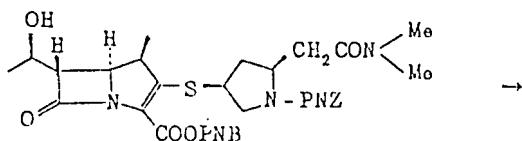
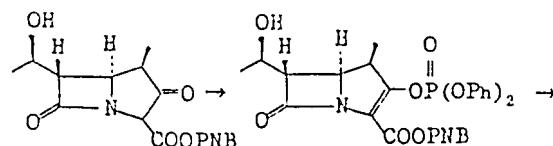
ロフラン水溶液で溶出される部分から (4R, 5S, 6S, 8R, 2R, 4'S) - 3 - [(2 - メチルアミノカルボニルメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボン酸を得た。

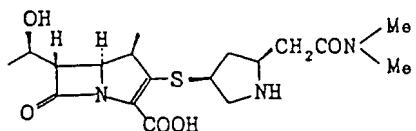
UV $\text{H}_2\text{O nm}$: 298;

IR KBr cm^{-1} : 1748, 1650, 1585, 1380, 1250;

NMR δ (D_2O) : 1.19 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.27 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.72 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.44 (1H, dd, $J=2.6\text{Hz}$ および 6Hz), 4.19 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$).

実施例 2





a) (4R,5R,6S,8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート(98%)を乾燥アセトニトリル(1mL)にとかし、窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(39mg)、次にジフェニルクロロホスフエート(81mg)の乾燥アセトニトリル(0.5mL)の浴液を加え、同温度で1時間搅拌した後、-35℃に冷却しジイソプロピルエチルアミン(35mg)、次に(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(ジメチルアミノカルボニルメチル)-4-メルカブトピロリジン(99%)の乾燥アセトニトリル(1mL)の浴液を加え、-20~-30℃で1時間搅拌した。反応液をエーテル-ジクロルメタン(4:1)の浴媒で希釈し、水洗、リン酸一カリウム水溶液洗、

ト(83%)をテトラヒドロフラン(3.7mL)にとかし、モルホリノプロパンスルホン酸銅銘液(pH 7.0、2.4mL)及び常圧の水素圧下で1時間室温で水素添加した後、沪過水洗した10%パラジウム-カーボン(101%)を加え、常圧の水素圧下で3時間室温で水素添加した。触媒を沪過した後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、残液をジクロルメタンで洗浄し、水層を再度減圧下有機浴媒を留去し、残液をポリマークロマトグラフィ(CHP-20P)に付すと1%テトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から(4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-3-[(2-ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オノン-2-カルボン酸を得た。

UV_{H2O nm}: 296;

IR_{KBr cm⁻¹}: 1752, 1630, 1390, 1260, 1148;

NMR δ(D₂O): 1.20(3H, d, J=6.9Hz), 1.27(3H, d, J=6.3Hz), 2.91(3H, s), 3.02(3H, s)。

水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、残液をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オノン-2-カルボキシレート(88%)を得た。

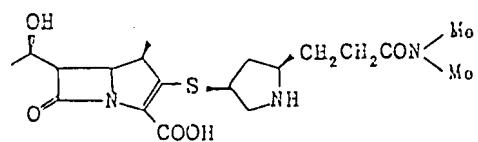
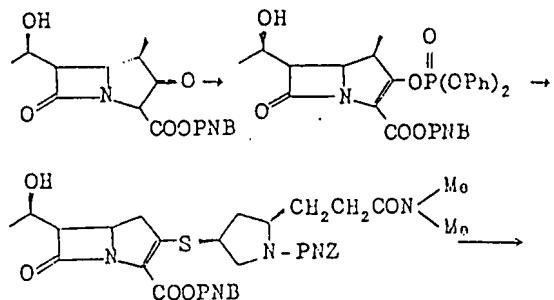
IR_{max CHCl₃ cm⁻¹}: 1770, 1690, 1690, 1520, 1400,

1345, 1105;

NMR δ(CDCl₃): 1.28(3H, d, J=6.8Hz), 1.36(3H, d, J=7Hz), 5.22(2H, s), 5.49(1H, d, J=13.9Hz), 8.21(4H, d, J=8.8Hz)。

b) (4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オノン-2-カルボキシレ

実施例 3



a) (4R,5R,6S,8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート(101%)を乾燥アセトニトリル(1.5mL)にとかし、窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(37mg)、次にジフェニルクロロホスフエート(77mg)の乾燥アセトニトリル(0.8mL)の浴液を加え、同温度で1時

間攪拌した後、-35℃に冷却しジイソプロピルエチルアミン(40mg)、次に[2R,4S]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルアミノカルボニルエチル)-4-メルカプトピロリジン(117mg)の乾燥アセトニトリル(1mL)の溶液を加え、-20~-30℃で1時間攪拌した。反応液をエーテル-ジクロルメタン(4:1)の浴媒で希釈し、水洗、リン酸一カリウム水溶液洗、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、浴媒留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルアミノカルボニルエチルピロリジン)-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オントカルボキシレート(90mg)を得た。

IR_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 1763, 1700, 1625, 1518, 1400,

1343;

NMR δ(CDCl₃): 1.26(3H, d, J=7.9Hz), 1.35

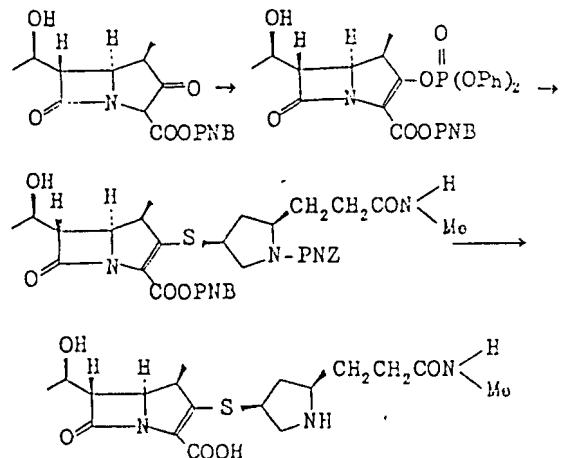
5S,6S,8R,2'R,4'S)-3-[(2-(2-ジメチルアミノカルボニルエチル)ピロリジン)-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オントカルボン酸を得た。

UV_{max}^{H₂O} nm: 298;

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1757, 1620, 1385, 1260, 1145;

NMR δ(D₂O): 1.18(3H, d, J=7.3Hz), 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 2.90(3H, s), 3.03(3H, s).

実施例 4



(3H, d, J=6.4Hz), 2.91(3H, s), 2.95

(3H, s), 5.21(2H, s), 5.48(1H, d, J=13.6Hz), 8.20(4H, d, J=8.8Hz)。

b) (4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルアミノカルボニルエチルピロリジン)-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オントカルボキシレート(90mg)をテトラヒドロフラン(4mL)にとかし、モルホリノプロパンスルホン酸銅銘液(pH 7.0, 2.7mL)及び常圧の水蒸圧下で1時間室温で水素添加した後、沪過水洗した10%パラジウム-カーボン(109mg)を加え、常圧の水蒸圧下で3時間室温で水素添加した。触媒を沪過した後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、残液をジクロルメタンで洗浄し、水層を再度減圧下有機浴媒を留去し、残液をポリマークロマトグラフィー(CHP-20P)に付すと1カテトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から(4R,

a) (4R,5R,6S,8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート(78mg)を乾燥アセトニトリル(1mL)にとかし、窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(29mg)、次にシフェニルクロロホスフエート(59mg)の乾燥アセトニトリル(0.6mL)の溶液を加え、同温度で1時間攪拌した後、-35℃に冷却しジイソプロピルエチルアミン(35mg)、次に[2R,4S]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルアミノカルボニルエチル)-4-メルカプトピロリジン(72mg)の乾燥アセトニトリル(1mL)の溶液を加え、-20~-30℃で1時間攪拌した。反応液をエーテル-ジクロルメタン(4:1)の浴媒で希釈し、水洗、リン酸一カリウム水溶液洗、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、浴媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオ

キシカルボニル - 2 - (2 - メチルアミノカルボニルエチル) ピロリジン) - 4 - イルチオ) - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキレート (68 η) を得た。

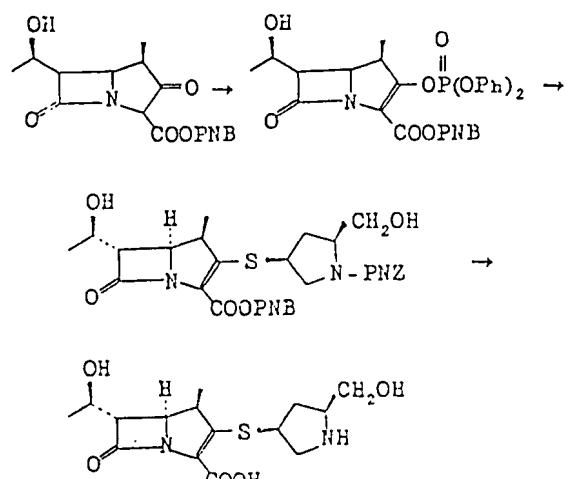
IR_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹ : 1767, 1695, 1518, 1400, 1341;
NMR δ(Me₂CO-d₆) : 1.27(3H, d, J=5.9 Hz),
1.28(3H, d, J=7 Hz), 2.68(3H, d, J=4.6
Hz), 5.26(2H, s)。

b) (4R,5S,6S,8R,2'R,4'S) - p - ニトロベ
ンジル - 3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカ
ルボニル - 2 - メチルアミノカルボニルエチルピ
ロリジン) - 4 - イルチオ) - 4 - メチル - 6 -
(1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ
[3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 -
カルボキシレート (68 η) を 25 % ジメチルホル
ムアミド / テトラヒドロフラン (2.8 mL) にとかし、
モルホリノプロパンスルホン酸銅液 (pH 7.0,
1.4 mL) 及び常圧の水素圧下で 1 時間室温で水素添
加した後、沪過水洗した 10 % パラジウム - カー

ポン (83 η) を加え、常圧の水素圧下で 3 時間室温で水素添加した。触媒を沪過した後、減圧下テ
トラヒドロフランを留去し、残液をジクロルメタ
ンで洗浄し、水層を再度減圧下で触媒を留去し、
残液をポリマークロマトグラフィー (CHP-20E) に付すと 1 % テトラヒドロフラン水溶液で溶出され
る部分から (4R,5S,6S,8R,2'R,4'S) - 3 -
(2 - (2 - メチルアミノカルボニルエチルピロリ
ジン) - 4 - イルチオ) - 4 - メチル - 6 - (1
- ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.
0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボ
ン酸を得た。

UV_{max}^{H₂O} nm : 299;
IR_{max}^{KBr} cm⁻¹ : 1751, 1640, 1592, 1382, 1253;
NMR δ(D₂O) : 1.19(3H, d, J=7.3 Hz), 1.27(3H,
d, J=6.3 Hz), 2.71(3H, s), 3.44(1H, dd,
J=1.7 Hz 及び 5.9 Hz)。

実施例 5



a) (4R,5R,6S,8R) - p - ニトロベンジル - 4 -
メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 -
アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 3,7 - ジオン -
2 - カルボキシレート (144 η) を乾燥アセト
ニトリル (2 mL) にとかし、窒素気流中、氷冷下
でジイソプロピルエチルアミン (45 η) 、次いで
シフェニルクロロホスフェート (93 η) の乾燥ア
セトニトリル (1 mL) の溶液を加え、同温度で 1
時間搅拌した後、-35°C に冷却しジイソプロピル

エチルアミン (49 η) 、次いで (2S,4S) - 1 - p -
ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロ
キシメチル - 4 - メチルカプトピロリジン (117 η)
の乾燥アセトニトリル (1 mL) の溶液を加え、
-20 ~ -30°C で 1.5 時間搅拌した。反応液をエー
テル - ジクロルメタン (4 : 1) の浴槽で希釈し、
水洗、リン酸一カリウム水溶液洗、水洗後、硫酸
マグネシウムで乾燥し、触媒を留去し、残液をシリ
カゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、
(4R,5S,6S,8R,2'S,4'S) - p - ニトロベンジ
ル - 3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン) - 4 -
イルチオ) - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキ
シエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト
- 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート
(136 η) を得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹ : 172, 1695, 1518, 1340, 1210;
NMR δ(CDCl₃) : 1.27(3H, d, J=6.4 Hz), 1.33
(3H, d, J=5.7 Hz), 5.22(2H, s), 5.46(1H,
d, J=13.9 Hz), 8.18(4H, d, J=8.6 Hz)。

b) (*4R,5S,6S,8R,2'S,4'S*) - p - ニトロペンジル - 3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシメチル) - 4 - イルチオ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (136 η) をテトラヒドロフラン (6 ml) にとかした。一方、予め 10 モルパラジウム - カーボン (165 η) をモルホリノプロパンスルホン酸銅銹液 (pH 7.0, 4 ml) 及び常圧の水素圧下で 1 時間室温で水素添加した後、沪過水洗し、これを上記テトラヒドロフラン溶液に加え、常圧の水素圧下で 3 時間室温で水素添加した。触媒を沪過した後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、残液をジクロロメタンで洗浄し、水層に含まれる有機溶媒を減圧下に留去し、残液をポリマークロマトグラフィー (CHP-20P) に付すと 1 モルテトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から (*4R,5S,6S,8R,2'S,4'S*) - 3 - [(2 - ヒドロキシメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキ

ヒドロセトニトリル (2 ml) にとかし、空氣流中氷冷下にジイソプロピルエチルアミン (34 η) を加え、次いで (*2R,4S*) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ジメチルアミノカルボニルメチル - 4 - メルカプトピロリジン (88 η) を加え、そのまま 15 分間搅拌した。反応液をエーテル - ジクロロメタン (4 : 1) の浴媒で希釈し、水洗、リン酸一カリウム水溶液水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、浴媒留去した残液をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(*5R,6S,8R,2'R,4'S*) - p - ニトロベンジル - 3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 6 - (1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (135 η) を得た。

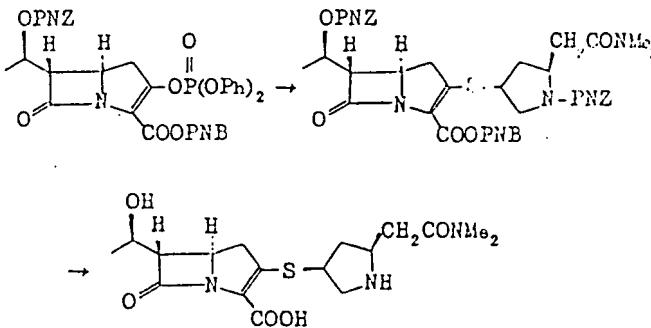
IR_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 1780, 1743, 1700, 1630, 1517,

1255;

NMR δ (CDCl₃): 1.49 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.92

シエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボン酸を得た。
UV_{max}^{H₂O} nm: 298;
IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1748, 1585, 1386, 1252;
NMR δ (D₂O): 1.20 (3H, d, J=7.3 Hz),
1.27 (3H, d, J=6.3 Hz)。

実施例 6



a) (*5R,6S,8R*) - p - ニトロベンジル - 3 - (ジエニルホスホリルオキシ) - 6 - (1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (182 η) を乾

(6H, s), 5.22 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.46 (1H, d, J=13.9 Hz), 8.22 (6H, d, J=8.1 Hz)。

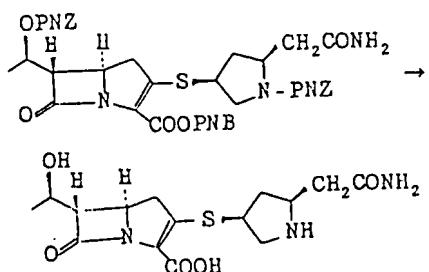
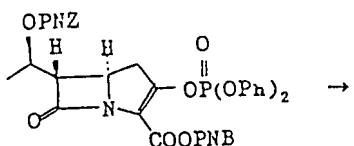
b) (*5R,6S,8R,2'R,4'S*) - p - ニトロベンジル - 3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 6 - (1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (135 η) をテトラヒドロフラン (5.1 ml) にとかし、モルホリノプロパンスルホン酸銅銹液 (pH 7.0, 3.4 ml) 及び常圧の水素圧下 1 時間室温で水素添加した後、沪過水洗した 10 モルパラジウム - カーボン (164 η) を加え、常圧の水素圧下 4 時間室温で水素添加した。触媒を沪過した後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、残液をジクロロメタンで洗浄し、水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残液をポリマークロマトグラフィー (CHP-20P) に付したところ、1 モルテトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から (*5R,6S,8R,2'R,4'S*) - 3 - [(2 - ジ

メチルアミノカルボニルメチルピロリジン) - 4
- イルチオ] - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) -
1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン -
7 - オン - 2 - カルボン酸を得た。

UV H_2O nm^{max} : 298 ;
IR KBr cm^{-1} : 1752, 1620, 1580, 1380, 1240,
1140 ;

NMR δ (D_2O) : 1.26 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.91 (3H,
s), 3.02 (3H, s)。

実施例 7



□ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2
- カルボキシレート (60mg)を得た。

IR NujoI cm^{-1} : 1775, 1740, 1690, 1670 (sh),
1510, 1340 ;

NMR δ (DMSO-d_6) : 1.34 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$),
5.23 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.82 (1H, dd),
8.21 (6H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)。

b) (5R,6S,8R,2'R,4'S) - p - ニトロベンジル
- 3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル
- 2 - アミノカルボニルメチルピロリジン) -
4 - イルチオ] - 6 - (1 - p - ニトロベンジル
オキシカルボニルオキシエチル) - 1 - アザビシ
クロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン -
2 - カルボキシレート (60mg)をテトラヒドロフ
ラン (13ml)とジメチルホルムアミド (0.5ml)に
溶かし、モルホリノプロパンスルホン酸銅液
(pH 7.0, 1.2ml)及び常圧の水素圧下、1時間室
温で水素添加した後、沪過水洗した10%ペラジ
ウム - カーボン (73mg)を加え、常圧の水素圧下
4時間室温で水素添加した。触媒を沪過した後、

a) (5R,6S,8R) - p - ニトロベンジル - 3 -
(ジフェニルホスホリルオキシ) - 6 - (1 - p
- ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)
- 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン -
- 7 - オン - 2 - カルボキシレート (167mg)を
乾燥アセトニトリル (2.5ml)にとかし、窒素気流
中、冰冷下にシイソプロピルエチルアミン (54
mg)を加え、次いで (2R,4S) - 1 - p - ニトロベ
ンジルオキシカルボニル - 2 - アミノカルボニル
メチル - 4 - メルカブトピロリジン (85mg)を加
え、そのまま15分間搅拌した。反応液をエーテ
ル - ジクロルメタン (4 : 1) の浴媒で右析し、
水洗、リン酸一カリウム水溶液洗、水洗し、硫酸
マグネシウムで乾燥し、浴媒留去した。残渣をシリ
カゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し
(5R,6S,8R,2'R,4'S) - p - ニトロベンジル -
3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル
- 2 - アミノカルボニルメチルピロリジン) - 4
- イルチオ] - 6 - (1 - p - ニトロベンジルオ
キシカルボニルオキシエチル) - 1 - アザビシ

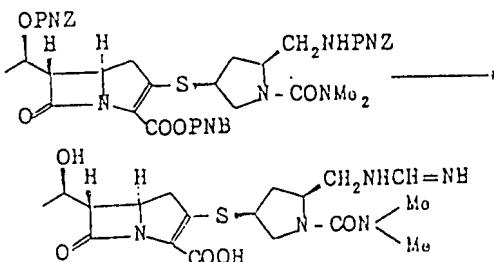
該圧下テトラヒドロフラン及びジメチルホルムア
ミドを留去し、残液をジクロルメタンで洗浄し水
層を再度減圧下有機浴媒を留去し、残液をポリマ
ークロマトグラフィ (CHP-20P) に付したところ、
1%テトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分
から、(5R,6S,8R,2'R,4'S) - 3 - [(2 - ア
ミノカルボニルメチルピロリジン) - 4 - イルチ
オ] - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザ
ビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 7 - オン -
2 - カルボン酸を得た。

UV H_2O nm^{max} : 298 ;

IR KBr cm^{-1} : 1743, 1670, 1590, 1400, 1260 ;

NMR δ (D_2O) : 1.27 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)。

実施例 8



(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - p - ニトロベンジル - 3 - [(1 - ジメチルアミノカルボニル - 2 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 6 - (1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (100mg) をテトラヒドロフラン (10mL) に溶かし、モルホリノプロパンスルホン酸銅銹液 (pH 7.0, 8.5mL) 及び常圧の水素圧下 1 時間室温で水素添加した後、沪過水洗した。10% パラジウム - カーボン (121mg) を加え、常圧の水素圧下 4 時間室温で水素添加した。触媒を沪過した後、沪液を 0℃ に冷却し 1N - NaOH により pH 8.5 にしながら、ベンジルホルムイミダート塩酸塩 (200mg) を加え、同温度で pH を 8.5 に維持しながら 10 分間搅拌した後、反応液から減圧下テトラヒドロフラン留去し、残液をジクロロメタンで洗浄し、水層から減圧下残存する有機溶媒を留去した。残液をポリマークロマトグラフィー (CHP-20P) に付すと 1 タテトラ

- 3 - [(1 - ジメチルアミノカルボニル - 2 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 6 - (1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (100mg) をテトラヒドロフラン (10mL) に溶かし、モルホリノプロパンスルホン酸銹液 (pH 7.0, 8.5mL) 及び常圧の水素圧下、1 時間室温で水素添加した後、沪過水洗した 10% パラジウム - カーボン (121mg) を加え、常圧の水素圧下 4 時間室温で水素添加した。触媒を沪過した後、沪液を 0℃ に冷却し 1N - NaOH により pH 8.5 にしながら、エチルアセトイミダート塩酸塩 (250mg) を加え、同温度で pH を 8.5 に維持しながら 1 時間搅拌した後、反応液から減圧下テトラヒドロフラン留去し、残液をジクロロメタンで洗浄し、水層から減圧下、残存する有機溶媒を留去した。残液をポリマークロマトグラフィー (CHP-20P) に付したところ 1 タテトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分か

ヒドロフラン水溶液で溶出される部分から、(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 3 - [(1 - ジメチルアミノカルボニル - 2 - ホルムアミジノメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボン酸を得た。

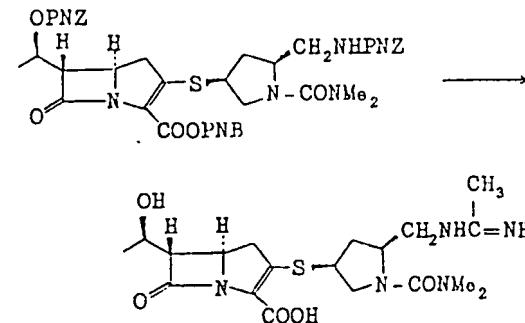
$UV_{max}^{H_2O}$ nm : 298 ;

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹ : 1752, 1580, 1494, 1383, 1240 ;

$NMR \delta$ (D₂O) : 1.25 (3H, d, J =6.3Hz),

2.83 (6H, s), 7.78 (1H, s)。

実施例 9



(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - p - ニトロベンジル

ら、(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 3 - [(1 - ジメチルアミノカルボニル - 2 - アセトイミジノメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボン酸を得た。

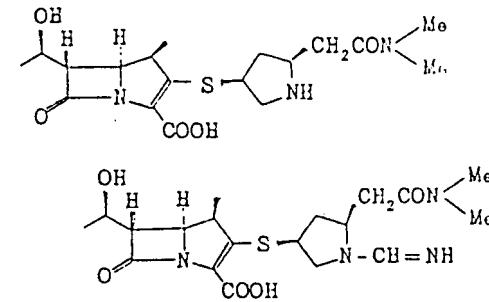
$UV_{max}^{H_2O}$ nm : 299 ;

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹ : 1756, 1590, 1500, 1395 ;

$NMR \delta$ (D₂O) : 1.26 (3H, d, J =6.3Hz), 2.20 (3H, s),

2.84 (3H, s), 2.85 (3H, s)。

実施例 10



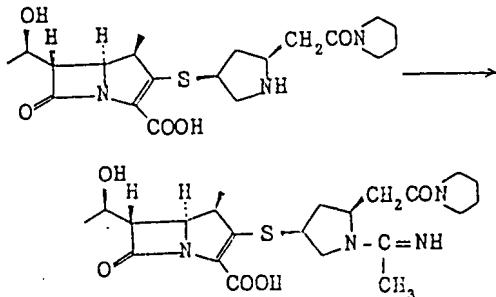
(4R, 5S, 6S, 8R, 2'R, 4'S) - 3 - [(2 - ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン) - 4 -

イルチオ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボン酸 (15mg) をモルホリノプロパンスルホン酸緩衝液 (pH 7.0, 15mL) に浴かし、 0°C に冷却し、 4N - 水酸化ナトリウム溶液を滴下して pH を 9.0 としベンジルホルムイミデート塩酸塩 (100mg) を加え、 4N - 水酸化ナトリウム溶液を加えて、 pH を 9.0 に維持し、 10 分間攪拌した後 1N - 塩酸を滴下し、 pH 7.6 とし、 反応液をジクロルメタンで洗浄し、 減圧下水層に残存するジクロルメタンを留去し、 残液をポリマークロマトグラフィー (CHP-20P) に付し、 1 タテトラヒドロフラン水溶液から溶出される部分から、 (4R, 5S, 6S, 8R, 2'R, 4'S) - 3 - [(1 - ホルムイミノ - 2 - ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボン酸を得た。

UV_{max}^{H₂O nm}: 298 ;

IR_{max}^{KBr cm⁻¹}: 1745, 1700, 1625, 1590, 1385 ;
NMR δ(D₂O): 1.21(3H, d, J=7.3 Hz), 1.28(3H, d, J=6.6 Hz), 2.93(3H, s), 3.06(3H, s), 7.99(1H, s)。

実施例 11



(4R, 5S, 6S, 8R, 2'R, 4'S) - 3 - [(2 - (1 - ピロリジンカルボニルメチル) ピロリジン) - 4 - イルチオ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボン酸 (10mg) をモルホリノプロパンスルホン酸緩衝液 (pH 7.0, 15mL) に浴かし、 0°C に冷却し、 4N - 水酸化ナ

トリウム溶液を滴下して、 pH を 9.0 としエチルアセトイミデート塩酸塩 (100mg) を 4 回に分けて加え、 その都度 4N - 水酸化ナトリウム溶液を滴下して pH を 9.0 に維持し、 2 時間攪拌した後反応液をポリマークロマトグラフィー (CHP-20P) に付し、 2 タテトラヒドロフラン水溶液から溶出される部分から (4R, 5S, 6S, 8R, 2'R, 4'S) - 3 - [(1 - アセトイミノ - 2 - (1 - ピロリジンカルボニルメチル) ピロリジン) - 4 - イルチオ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボン酸を得た。

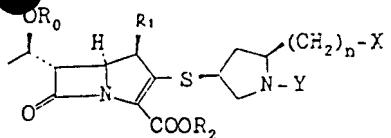
UV_{max}^{H₂O nm}: 298 ;

IR_{max}^{KBr cm⁻¹}: 1750, 1685(sh), 1610, 1450, 1380, 1255 ;

NMR δ(D₂O): 1.19(3H, d, J=7.3 Hz), 1.28(3H, d, J=6.6 Hz), 2.20(3H, s)。

前記実施例と同様の方法によつて以下の表 2 及び表 3 に示す化合物を得ることができる。

表 2



実施例	R₀	R₁	R₂	X	Y	n	スペクトル データ
12	H	Me	PNB	CONH₂	PNZ	1	IR_{CHCl₃} (cm⁻¹) : 1770, 1690, 1520, 1400, 1345, 1105 NMR δ(CDCl₃) : 1.28(3H, d, J=6.8Hz), 1.36(3H, d, J=7Hz), 5.22(2H, s), 5.49(1H, d, J=13.9Hz), 8.21(4H, d, J=8.8Hz)
	H	Me	H	CONH₂	H	1	UV_{H₂O} nm : 298 IR_{KBr} (cm⁻¹) : 1750, 1665, 1590, 1487, 1280 NMR δ(D₂O) : 1.20(3H, d, J=7.3Hz), 1.28(3H, d, J=6.3Hz), 3.44(1H, dd, J=2.6Hz & 6.3Hz).
13	PNZ	H	PNB	CON_C	PNZ	1	IR_{CHCl₃} cm⁻¹ : 1773, 1740, 1695, 1620, 1513, 1340, 1254。 NMR δ(CDCl₃) : 1.48(3H, d, J=6.2Hz), 5.22(2H, s), 5.26(2H, s), 5.46(1H, d, J=13.9Hz), 8.21(6H, d, J=8.6Hz)。
	H	H	H	CON_C	H	1	UV_{H₂O} nm : 298 IR_{KBr} cm⁻¹ : 1753, 1620, 1446, 1380 NMR δ(D₂O) : 1.26(3H, d, J=6.3Hz)

実施例	R₀	R₁	R₂	X	Y	n	スペクトル データ
14	H	Me	PNB	CON_C	PNZ	1	IR_{neat} cm⁻¹ : 1765, 1700, 1620, 1520, 1347, 1210 NMR δ(CDCl₃) : 1.27(3H, d, J=7.3Hz), 1.34(3H, d, J=6.4Hz), 5.22(2H, s), 5.48(1H, d, J=13.9Hz), 8.40(4H, d, J=8.6Hz)
	H	Me	H	CON_C	H	1	UV_{H₂O} nm : 296 IR_{KBr} cm⁻¹ : 1745, 1615, 1445, 1380 NMR δ(D₂O) : 1.20(3H, d, J=7.3Hz) 1.27(3H, d, J=6.3Hz)
15	H	Me	PNB	COOMe	PNZ	1	IR_{neat} cm⁻¹ : 1760, 1730(sh), 1700, 1515, 1345, 1210 NMR δ(CDCl₃) : 1.26(3H, d, J=7Hz), 1.34(3H, d, J=6.9Hz), 3.67(3H, s), 5.22(2H, s), 5.49(1H, d, J=13.6Hz), 8.20(4H, d, J=8.8Hz)
	H	Me	H	COOMe	H	1	UV_{H₂O} nm : 296 IR_{KBr} cm⁻¹ : 1755(sh), 1735, 1600, 1385, 1260 NMR δ(D₂O) : 1.20(3H, d, J=7Hz), 1.27(3H, d, J=6Hz), 3.44(1H, dd, J=2.3Hz & 6Hz), 3.73(3H, s), 4.19(1H, d, J=2.3Hz)
16	PNZ	H	PNB	NHCONH₂	PNZ	1	IR_{NaJol} cm⁻¹ : 1782, 1750, 1700, 1608, 1520, 1350 NMR δ(DMSO-d₆) : 5.35(2H, s), 5.42(2H, s), 8.33(6H, d, J=8.6Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
16	H	H	H	NHCONH ₂	H	1	UV _{max} ^{H₂O nm} : 298 IR _{max} ^{KBr cm⁻¹} : 1750, 1652, 1585, 1383 NMR δ(D ₂ O) : 1.27(3H, d, J=6.3 Hz), 3.18(2H, d, J=9.2 Hz)
17	PNZ	H	PNB	NHCONMe ₂	PNZ	1	IR _{max} ^{CHCl₃ cm⁻¹} : 1780, 1742, 1692, 1636, 1520, 1255 NMR δ(CDCl ₃) : 1.50(3H, d, J=6.4 Hz), 2.87(6H, s), 5.26(4H, s), 8.20(6H, d, J=8.6 Hz)
	H	H	H	NHCONMe ₂	H	1	UV _{max} ^{H₂O nm} : 298 IR _{max} ^{KBr cm⁻¹} : 1757, 1605(sh), 1595, 1535, 1395 NMR δ(D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.4 Hz), 2.88(6H, s), 3.67(2H, d, J=9.2 Hz)
18	PNZ	H	PNB	NHCOOEt	H	1	IR _{max} ^{neat cm⁻¹} : 1770, 1750, 1710, 1520, 1350, 1280 NMR δ(CDCl ₃) : 1.22(3H, t, J=7 Hz), 1.48(3H, d, J=6.2 Hz), 5.24(4H, s), 8.20(6H, d, J=8.6 Hz)
	H	H	H	NHCOOEt	H	1	UV _{max} ^{H₂O nm} : 298 IR _{max} ^{KBr cm⁻¹} : 1746, 1700, 1585, 1380, 1245 NMR δ(D ₂ O) : 3.17(2H, d, J=8.9 Hz), 3.30(1H, dd, J=4.6 Hz および 12.5 Hz), 3.40(1H, dd, J=2.6 Hz および 5.9 Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
19	PNZ	H	PNB	NHCOCH ₃	PNZ	1	IR _{max} ^{neat cm⁻¹} : 1780, 1745, 1695, 1520, 1347, 1256 NMR δ(CDCl ₃) : 1.48(3H, d, J=6.2 Hz), 1.95(3H, s), 5.25(4H, s)
	H	H	H	NHCOCH ₃	H	1	UV _{max} ^{H₂O nm} : 298 IR _{max} ^{KBr cm⁻¹} : 1750, 1650, 1593, 1385, 1195, 1040 NMR δ(D ₂ O) : 1.28(3H, d, J=6 Hz), 2.03(3H, s), 3.19(2H, d, J=9.2 Hz)
20	PNZ	H	PNB	OCONH ₂	PNZ	1	IR _{max} ^{neat cm⁻¹} : 1783, 1740, 1705, 1525, 1348, 1260 NMR δ(CDCl ₃) : 1.48(3H, d, J=6.2 Hz), 5.22(4H, s), 5.46(1H, d, J=13.9 Hz)
	H	H	H	OCONH ₂	H	1	UV _{max} ^{H₂O nm} : 298 IR _{max} ^{KBr cm⁻¹} : 1725, 1595, 1395, 1520, 1092 NMR δ(D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.3 Hz), 3.40(1H, dd, J=2.6 Hz および 5.9 Hz), 3.57(1H, dd, J=6.9 Hz および 12.2 Hz)
21	PNZ	H	PNZ	OCONMe ₂	PNZ	1	IR _{max} ^{neat cm⁻¹} : 1773, 1740, 1700, 1515, 1340, 1253 NMR δ(CDCl ₃) : 1.49(3H, d, J=6.4 Hz), 2.88(6H, s), 5.23(4H, s), 5.46(1H, d, J=13.6 Hz), 8.20(6H, d, J=8.4 Hz)
	H	H	H	OCONMe ₂	H	1	UV _{max} ^{H₂O nm} : 298 IR _{max} ^{KBr cm⁻¹} : 1755, 1690, 1592, 1385, 1193 NMR δ(D ₂ O) : 1.27(3H, d, J=6.3 Hz), 2.89(3H, s), 2.91(3H, s), 3.40(1H, dd, J=2.6 Hz および 5 Hz), 3.56(1H, dd, J=6.9 Hz および 12.2 Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
22	PNZ	H	PNB	NHPNZ	CONMe ₂	1	IR _{max} CHCl ₃ cm ⁻¹ : 1780, 1740(sh), 1720, 1625(sh), 1610, 1514 NMR δ(CDCl ₃): 1.49(3H, d, J=6.4Hz), 2.83(6H, s), 5.18(2H, s), 5.26(2H, s)
23	PNZ	H	PNB	OCONHMe	PNZ	1	IR _{max} neat cm ⁻¹ : 1773, 1745(sh), 1702, 1520, 1343, 1260 NMR δ(CDCl ₃): 1.48(3H, d, J=6.4Hz), 2.95(3H, s), 5.25(4H, s)
	H	H	H	OCONHMe	H	1	UV _{max} H ₂ O nm : 296 IR _{max} KBr cm ⁻¹ : 1758, 1712, 1588, 1385, 1255, 1140 NMR δ(D ₂ O): 1.27(3H, d, J=6.6Hz), 2.71(3H, s), 3.31(1H, dd, J=2.6Hz および 5.9Hz)
24	PNZ	H	PNB	OCOOEt	PNZ	1	IR _{max} neat cm ⁻¹ : 1770, 1740, 1708, 1515, 1340 NMR δ(CDCl ₃): 1.31(3H, t, J=7Hz), 1.49(3H, d, J=6.2Hz), 4.19(2H, q, J=7Hz), 5.24(4H, s), 5.47(1H, d, J=14.1Hz), 8.20(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	OCOOEt	H	1	UV _{max} H ₂ O nm : 298 IR _{max} KBr cm ⁻¹ : 1747, 1600, 1386, 1260 NMR δ(D ₂ O): 1.26(3H, d, J=6.6Hz), 1.28(3H, t, J=6.9Hz), 3.30(1H, dd, J=5.6Hz および 12.2Hz), 3.40(1H, dd, J=2.6Hz および 5.9Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
25	PNZ	H	PNB	OCOCH ₃	PNZ	1	IR _{max} neat cm ⁻¹ : 1772, 1730, 1698, 1517, 1342, 1225 NMR δ(CDCl ₃): 1.49(3H, d, J=6.4Hz), 2.06(3H, s), 5.24(4H, s), 5.47(1H, d, J=13.6Hz), 8.20(6H, d, J=8.4Hz)
	H	H	H	OCOCH ₃	H	1	UV _{max} H ₂ O nm : 298 IR _{max} KBr cm ⁻¹ : 1740, 1590, 1385, 1238 NMR δ(D ₂ O): 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 2.14(3H, s)
26	PNZ	H	PNB	CONH ₂	PNZ	2	IR _{max} Neujol cm ⁻¹ : 1790, 1746, 1708, 1660, 1600, 1510 NMR δ(CDCl ₃): 1.34(3H, d, J=6.1Hz), 5.22(2H, s), 5.30(2H, s), 8.21(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	CONH ₂	H	2	UV _{max} H ₂ O nm : 298 IR _{max} KBr cm ⁻¹ : 1750, 1660, 1585, 1387 NMR δ(D ₂ O): 1.25(3H, d, J=6.6Hz), 2.39(2H, t, J=7.7Hz), 3.27(1H, dd, J=5.2Hz および 12.5Hz), 3.38(1H, dd, J=2.6Hz および 5.9Hz)
27	H	Me	PNB	CONH ₂	PNZ	2	IR _{max} CHCl ₃ cm ⁻¹ : 1770, 1700, 1520, 1347, 1102 NMR δ(acetone-d ₆): 1.27(6H, d, J=6.2Hz), 5.25(2H, s), 5.51(1H, d, J=14.1Hz)
	H	Me	H	CONH ₂	H	2	UV _{max} H ₂ O nm : 298 IR _{max} KBr cm ⁻¹ : 1750, 1663, 1590, 1383, 1246 NMR δ(D ₂ O): 1.18(3H, d, J=7.3Hz), 1.26(3H, d, J=6.6Hz), 3.43(1H, dd, J=2.6Hz および 6.3Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
28	PNZ	H	PNB	CON_{Me}^H	PNZ	2	IR _{max} cm ⁻¹ : 1788, 1742, 1704, 1633, 1512 NMR δ(DMSO-d ₆) : 3.22(3H, s), 5.22(2H, s), 5.30(2H, s), 8.21(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	CON_{Me}^H	H	2	UV _{max} nm : 299 IR _{max} cm ⁻¹ : 1757, 1638, 1590, 1380, 1240 NMR δ(D ₂ O) : 1.25(3H, d, J=6.3Hz), 2.69(3H, s), 3.38(1H, dd, J=2.6Hz および 6.3Hz)
29	PNZ	H	PNB	CONMe ₂	PNZ	2	IR _{max} CHCl ₃ cm ⁻¹ : 1782, 1750, 1700, 1638, 1523 NMR δ(CDCl ₃) : 1.48(3H, d, J=6.4Hz), 2.91(3H, s), 2.94(3H, s), 5.26(2H, s), 5.21(2H, s), 5.48(1H, d, J=13.9Hz), 8.20(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	CONMe ₂	H	2	UV _{max} nm : 298 IR _{max} cm ⁻¹ : 1756, 1620, 1590, 1385, 1245 NMR δ(D ₂ O) : 1.25(3H, d, J=6.3Hz), 2.90(3H, s), 3.03(3H, s)
30	PNZ	H	PNB	OH	PNZ	1	IR _{neat} cm ⁻¹ : 1778, 1748, 1700, 1515, 1305, 1259 NMR δ(CDCl ₃) : 1.48(3H, d, J=6.4Hz), 5.23(4H, s), 5.46(1H, d, J=13.9Hz), 8.20(6H, d, J=8.9Hz)
	H	H	H	OH	H	1	UV _{max} nm : 298 IR _{max} cm ⁻¹ : 1750, 1585, 1385, 1240 NMR δ(D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 3.18(2H, d, J=8.9Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
31	H	Me	H	OH	CH=NH	1	UV _{max} nm : 298 IR _{max} cm ⁻¹ : 1742, 1698, 1582, 1380 NMR δ(D ₂ O) : 1.19(3H, d, J=7.3Hz), 1.27(3H, d, J=6.3Hz), 8.05(1H, s)
32	H	Me	H	OH	CH ₃ C=NH	1	UV _{max} nm : 298 IR _{max} cm ⁻¹ : 1740, 1693, 1605, 1382 NMR δ(D ₂ O) : 1.19(3H, d, J=6.9Hz), 1.27(3H, d, J=6.3Hz), 2.20(3H, s)
33	PNZ	H	PNB	SMe	PNZ	1	IR _{neat} cm ⁻¹ : 1778, 1738, 1705, 1520, 1345, 1260 NMR δ(CDCl ₃) : 1.49(3H, d, J=6.4Hz), 2.09(3H, s), 5.23(2H, s), 5.25(2H, s), 5.47(1H, d, J=13.6Hz), 8.20(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	SMe	H	1	UV _{max} nm : 297 IR _{max} cm ⁻¹ : 1755, 1590, 1380, 1238 NMR δ(D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 2.14(3H, s), 3.17(2H, d, J=8.9Hz)
34	PNZ	H	PNB	SO ₂ Me	PNZ	1	IR _{max} cm ⁻¹ : 1780, 1750, 1703, 1520, 1308, 1263 NMR δ(CDCl ₃) : 1.49(3H, d, J=6.4Hz), 2.75(2H, s), 2.80(2H, s), 5.23(2H, s), 5.25(2H, s), 5.47(1H, d, J=13.9Hz), 8.20(6H, d, J=8.8Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
34	H	H	H	SO ₂ Me	H	1	UV _{H₂O} nm : 298 IR _{max} cm ⁻¹ : 1755, 1590, 1390, 1292, 1128 NMR δ(D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 3.15(3H, s), 3.39(1H, dd, J=2.3Hz および 5.9Hz)
35	PNZ	H	PNB	OMe	PNZ	1	IR _{neat} cm ⁻¹ : 1783, 1752, 1708, 1528, 1350 NMR δ(CDCl ₃) : 1.49(3H, d, J=6.4Hz), 3.33(3H, s), 5.23(2H, s), 5.25(2H, s), 5.47(1H, d, J=13.9Hz), 8.20(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	OMe	H	1	UV _{H₂O} nm : 298 IR _{max} cm ⁻¹ : 1752, 1590, 1382, 1242 NMR δ(D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.6Hz), 3.40(3H, s)
36	H	Me	PNB	CN	PNZ	1	IR _{neat} cm ⁻¹ : 2250, 1770, 1705, 1513, 1350 NMR δ(CDCl ₃) : 1.28(3H, d, J=7Hz), 1.35(3H, d, J=6Hz), 5.23(2H, s), 5.48(1H, d, J=13.9Hz), 8.21(4H, d, J=8.1Hz)
	H	Me	H	CN	H	1	UV _{H₂O} nm : 300 IR _{max} cm ⁻¹ : 2250, 1750, 1593, 1390 NMR δ(D ₂ O) : 1.21(3H, d, J=7.3Hz), 1.29(3H, s, J=6.3Hz), 3.16(1H, dd, J=4.3Hz および 12.2Hz)

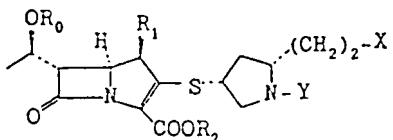
実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
37	PNZ	H	PNB	CN	PNZ	1	IR _{neat} cm ⁻¹ : 2245, 1778, 1745, 1700, 1519 NMR δ(CDCl ₃) : 1.48(3H, d, J=6.2Hz), 5.24(4H, s), 8.18(6H, d, J=8.8Hz)
	H	H	H	CN	H	1	UV _{H₂O} nm : 298 IR _{max} cm ⁻¹ : 1750, 1585, 1383 NMR δ(D ₂ O) : 1.28(3H, d, J=6.6Hz), 3.72(1H, dd, J=7.6Hz および 12.5Hz)
38	H	Me	PNB	OMe	PNZ	1	IR _{neat} cm ⁻¹ : 1765, 1700, 1520, 1340 NMR δ(CDCl ₃) : 1.27(3H, d, J=6.6Hz), 1.48(3H, d, J=6.2Hz), 3.33(3H, s), 5.22(2H, s), 5.48(1H, d, J=13.6Hz), 8.20(4H, d, J=8.4Hz)
	H	Me	H	OMe	H	1	UV _{H₂O} nm : 298 IR _{max} cm ⁻¹ : 1753, 1597, 1385 NMR δ(D ₂ O) : 1.19(3H, d, J=7.3Hz), 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 3.39(3H, s), 3.44(1H, dd, J=2.4Hz および 6.3Hz)
39	H	Me	PNB	CON_H_{Me}	PNZ	3	IR _{neat} cm ⁻¹ : 1775, 1705, 1658, 1525, 1348 NMR δ(CDCl ₃) : 1.26(3H, d, J=7Hz), 1.34(3H, d, J=6.4Hz), 2.77(3H, d, J=4.8Hz), 5.20(2H, s), 5.47(1H, d, J=13.6Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
39	H	Me	H	CON^H_{Me}	H	3	UV_{max} H ₂ O nm : 298 IR_{max} KBr cm⁻¹ : 1752, 1640, 1590, 1383 NMR δ(D ₂ O) : 1.20(3H, d, J=7.3Hz), 1.27(3H, d, J=6.3Hz), 2.29(2H, t, J=7Hz), 2.71(3H, s)
40	H	Me	PNB	CON^H_{Me}	PNZ	4	IR_{neat} cm⁻¹ : 1763, 1700, 1655, 1520, 1343 NMR δ(CDCℓ ₃) : 1.27(3H, d, J=7Hz), 1.35(3H, d, J=7Hz), 2.78(3H, d, J=4.8Hz), 5.21(2H, s), 8.21(4H, d, J=8.6Hz)
	H	Me	H	CON^H_{Me}	H	4	UV_{max} H ₂ O nm : 298 IR_{max} KBr cm⁻¹ : 1752, 1640, 1590, 1385 NMR δ(D ₂ O) : 1.22(3H, d, J=6.9Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 2.27(2H, t, J=7Hz), 2.73(3H, s)
41	H	Me	PNB	COOPNB	PNZ	1	IR_{neat} cm⁻¹ : 1762, 1736, 1703, 1519, 1342 NMR δ(CDCℓ ₃) : 1.26(3H, d, J=6.8Hz), 1.34(3H, d, J=6.2Hz), 5.20(4H, s), 8.19(6H, d, J=8.8Hz)
	H	Me	H	COOH	H	1	UV_{max} H ₂ O nm : 298 IR_{max} KBr cm⁻¹ : 1750, 1598, 1393, 1180 NMR δ(D ₂ O) : 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 3.47(1H, dd, J=2.6Hz および 6.3Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
42	H	Me	PNB	COOPNB	PNZ	2	IR_{neat} cm⁻¹ : 1770, 1730, 1693, 1604, 1515 NMR δ(CDCℓ ₃) : 1.26(3H, d, J=7.3Hz), 1.34(3H, d, J=6Hz), 5.20(4H, s), 8.18(6H, d, J=8.1Hz)
	H	Me	H	COOH	H	2	UV_{max} H ₂ O nm : 298 IR_{max} KBr cm⁻¹ : 1755, 1608, 1570, 1400 NMR δ(D ₂ O) : 1.23(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.6Hz)
43	H	Me	PNB	CH=N-OMe	PNZ	1	IR_{neat} cm⁻¹ : 1760, 1700, 1520, 1400, 1345 NMR δ(CDCℓ ₃) : 1.27(3H, d, J=6.8Hz), 1.35(3H, d, J=5.9Hz), 5.23(2H, s), 5.49(1H, d, J=13.9Hz), 8.20(4H, d, J=8.6Hz)
	H	Me	H	CH=N-OMe	H	1	UV_{max} H ₂ O nm : 298 IR_{max} KBr cm⁻¹ : 1750, 1595, 1390 NMR δ(D ₂ O) : 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.29(3H, d, J=6.3Hz), 3.47(1H, dd, J=2.6Hz および 5.9Hz), 3.85, 3.90(3H, s)
44	H	Me	PNB	CH=N-NMe ₂	PNZ	1	IR_{neat} cm⁻¹ : 1765, 1700, 1520, 1400, 1340 NMR δ(CDCℓ ₃) : 1.19(3H, d, J=7Hz), 1.27(3H, d, J=7Hz), 2.73(6H, s), 5.23(2H, s), 8.21(4H, d, J=8.8Hz)
	H	Me	H	CH=N-NMe ₂	H	1	UV_{max} H ₂ O nm : 238, 298 IR_{max} KBr cm⁻¹ : 1748, 1590, 1383 NMR δ(D ₂ O) : 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.6Hz), 2.72(6H, s), 3.47(1H, dd, J=2.6Hz および 6.3Hz), 6.02(1H, t, J=5Hz)

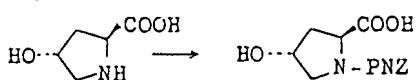
実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
45	H	Me	PNB	CONHNMe ₂	PNZ	1	IR _{max} ^{neat cm⁻¹} : 1763, 1700, 1520, 1400, 1342 NMR δ(CDCl ₃): 1.28(3H, d, J=7Hz), 1.35(3H, d, J=6.4Hz), 2.49(3H, s), 2.56(3H, s), 5.22(2H, s), 8.21(4H, d, J=8.4Hz)
	H	Me	H	CONHNMe ₂	H	1	UV _{max H₂O nm} : 296 IR _{max KBr cm⁻¹} : 1745, 1658, 1590, 1383 NMR δ(D ₂ O) : 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.6Hz), 2.55(6H, s)
46	H	Me	PNB	OH	PNZ	2	IR _{max cm⁻¹} : 1768, 1690, 1520, 1348, 1212 NMR(CDCl ₃) δ: 1.28(3H, d, J=7.3Hz), 1.35(3H, d, J=6.3Hz), 5.23(2H, s), 5.50(1H, d, J=13.9Hz)
	H	Me	H	OH	H	2	UV _{max H₂O nm} : 298 IR _{max KBr cm⁻¹} : 1750, 1588, 1383 NMR(D ₂ O) δ: 1.23(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 3.47(1H, dd, J=2.6Hz および J=6.3Hz)
47	H	Me	PNB	OH	PNZ	3	IR _{max cm⁻¹} : 1770, 1690, 1520, 1348, 1208 NMR(CDCl ₃) δ: 1.28(3H, d, J=7Hz), 1.36(3H, d, J=6.3Hz), 5.50(1H, d, J=13.5Hz), 7.65(2H, d, J=8.9Hz)
	H	Me	H	OH	H	3	UV _{max nm} : 298 IR _{max KBr cm⁻¹} : 1752, 1595, 1388 NMR(D ₂ O) δ: 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz)

表 3



実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
48	H	Me	PNB	OH	PNZ	1	IR _{max cm⁻¹} : 1760, 1685, 1512, 1340 NMR δ(CDCl ₃): 1.27(3H, d, J=7.3Hz), 1.34(3H, d, J=6.3Hz), 5.24(2H, s), 5.48(1H, d, J=13.9Hz), 7.52(2H, d, J=8.9Hz), 7.63(2H, d, J=8.9Hz)
	H	Me	H	OH	H	1	UV _{max H₂O nm} : 298 IR _{max KBr cm⁻¹} : 1752, 1598, 1395 NMR δ(D ₂ O) : 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 3.48(1H, dd, J=2.6Hz および 5.9Hz)
49	H	Me	PNB	CON^H_{Me}	PNZ	1	IR _{max cm⁻¹} : 1768, 1705, 1660, 1524 NMR δ(CDCl ₃): 1.27(3H, d, J=7.3Hz), 1.36(3H, d, J=6.3Hz), 2.72(3H, d, J=4.6Hz), 5.22(2H, s), 5.50(1H, d, J=13.5Hz), 7.52(2H, d, J=8.3Hz), 7.66(2H, d, J=8.6Hz)
	H	Me	H	CON^H_{Me}	H	1	UV _{max H₂O nm} : 298 IR _{max KBr cm⁻¹} : 1745, 1642, 1580, 1380 NMR δ(D ₂ O) : 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.31(3H, d, J=6.3Hz), 2.74(3H, s)

参考例 1



トランス - 4 - ヒドロキシ - L - プロリン

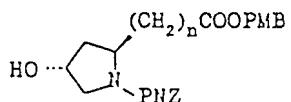
(6.55g)、トリエチルアミン (7.5ml) を水 (15 ml) に溶解させ、これに室温で S - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 4,6 - ジメチル - 2 - メルカブトピリミジン (15.95g) のジオキサン (35ml) 溶液を滴下し、そのまま室温で 1.5 時間搅拌し、一夜放置した。反応液に氷冷下 2N - 水酸化ナトリウム (30ml) を加えエーテルで抽出、エーテル層を 1N - 水酸化ナトリウム (20ml) で洗净後アルカリ水層を合わせ、2N - 塩酸水 (100ml) を用いて塩酸性とし、これを酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 2N - 塩酸水で順次洗净し、芒硝乾燥、溶媒留去し、得られる粗結晶を酢酸エチルでリバルブ精製してトランス 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - L - プロリンを得た。

m.p. : 134.3 ~ 135.5°C;

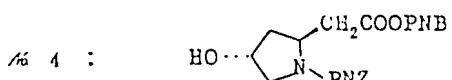
$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3430, 1735, 1705, 1510,
1340, 1245, 1160.

次の表 4 に示す p - メトキシベンジルエステル誘導体は、それぞれに対応するカルボン酸誘導体を用いて上記と同様の方法により得た。

表 4



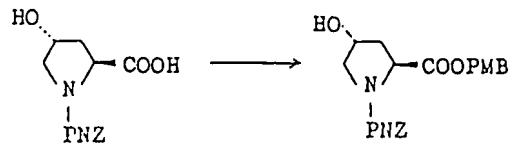
M	n	データ
1	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1695, 1606, 1518, 1400 1360, 1240, 1107
2	2	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1725, 1700, 1608, 1516 1425, 1400, 1345
3	3	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1720, 1688, 1515, 1400 1343



$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1740, 1702, 1523, 1405,
1345

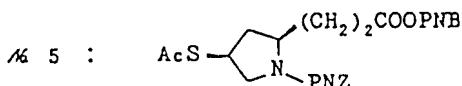
$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{NujoI}} (\text{cm}^{-1})$: 3300(br), 1738, 1660, 1605,
1520, 1340, 1205, 1172,
1070, 965.

参考例 2



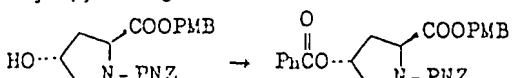
トランス - 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - L - プロリン (15.0g)、トリエチルアミン (13.5ml) を乾燥ジメチルホルムアミド (150ml) に溶解させ、窒素気流下、p - メトキシベンジルクロリド (12.66ml) を滴下し、70°Cで 10 時間搅拌した。反応液を酢酸エチル (500ml) で希釈し、水洗、芒硝乾燥、溶媒留去し残渣をエーテルから結晶化し、トランス - 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - L - プロリン - p - メトキシベンジルエステルを得た。

m.p. : 83 ~ 85°C;



$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1732, 1697, 1515, 1393,
1347.

参考例 3



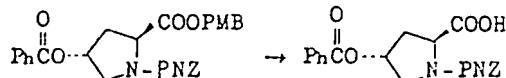
トランス - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - L - プロリン - p - メトキシベンジルエステル (49g) を乾燥テトラヒドロフラン (300ml) に溶解させ、トリエチルアミン (33ml) と 4 - ジメチルアミノピリジン (9.59g) とベンゾイルクロライト (33.2g) を加え 5 時間搅拌した後、テトラヒドロフランを留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗、芒硝乾燥水洗、水洗、重曹水洗、水洗し、芒硝乾燥後溶媒を留去し、残渣をエーテルより結晶化し、トランス - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 4 - ベンゾイルオキシ - L - プロリン - p - メトキシベ

1275, 1114。

シジルエステルを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 1740, 1716, 1703, 1608,
1516, 1343。

参考例 4



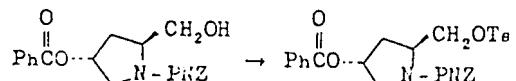
トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ベンゾイルオキシ-L-プロリン-p-メトキシンベンジルエステル(61.3g)にアニソール(12.8ml)を加え、次いでトリフルオロ酢酸(7.0ml)を加え、室温で30分間搅拌した後、トリフルオロ酢酸を留去し残渣に酢酸エチルを加え、次いで重曹水を加えて析出した結晶を沪取し、メタノールに浴かし、6N-塩酸を加えてpH=1とし、酢酸エチルを加え、水洗、芒硝乾燥後浴媒を留去し、トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ベンゾイルオキシ-L-プロリンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}$: 1720, 1610, 1527, 1436, 1350,

(43.1g)を乾燥テトラヒドロフラン(86ml)に浴かし、トリエチルアミン(12.2g)を加え、窒素気流中-10~-15℃でクロルギ酸エチル(13.0g)を滴下し、滴下後同温度で15分間搅拌した後、反応液を沪過し、沪液を0℃で水素化ホウ素ナトリウム(7.68g)の水(78ml)の溶液に加え、同温度で1時間搅拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗、浴塩液水洗、水洗し、酢酸エチル層に重曹水を加え、析出した結晶を沪別し、酢酸エチル層を水洗、芒硝乾燥後、浴媒を留去して、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-ベンゾイルオキシ-ピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}$: 1720, 1530, 1435, 1352,
1280, 1115。

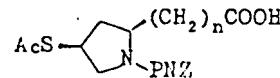
参考例 6



(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカル

次の表5に示すカルボン酸誘導体は、それに対応するp-メトキシンベンジルエステル誘導体を用いて上記と同様の方法により得られた。

表 5



番号	データ
1 1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1690, 1602, 1517, 1400, 1342, 1108
2 2	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1720, 1600, 1510, 1420, 1393, 1338
3 3	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1703, 1528, 1410, 1350, 1110

参考例 5

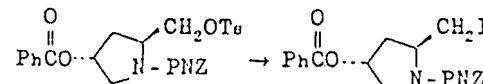


トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ベンゾイルオキシ-L-プロリン

ボニル-2-ヒドロキシメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(32.06g)を乾燥ピリジン(64ml)に浴かし、p-トルエンスルホニルクロライド(28.02g)を加え、室温で12時間搅拌した後、反応液に水を加え、エーテル-ジクロルメタン(4:1)の浴媒で抽出し、食塩水洗、希塩酸水洗、食塩水洗、重曹水洗、食塩水洗、芒硝乾燥後浴媒を留去して残渣をエーテルより結晶化させ、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-トルエンスルホニルオキシメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}$: 1700, 1518, 1342, 1265,
1172, 1090。

参考例 7

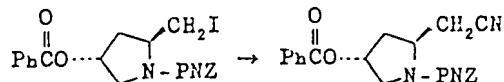


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-トルエンスルホニルオキシメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(35.82g)

をメチルエチルケトン(90 ml)に溶かし、ヨウ化ナトリウム(19.29 g)を加え、1時間還流した後、反応液を沪過し、沪液の溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水洗、次亜塩素酸ナトリウム水洗、水洗、芒硝乾燥後、溶媒を留去して、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヨードメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 1710, 1515, 1394, 1275,
1115.

参考例 8

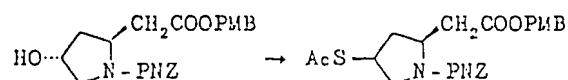


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヨードメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(5.24 g)を乾燥ジメチルホルムアミド(26 ml)に溶かし、これにシアノ化ナトリウム(539 mg)を加え、室温で24時間搅拌した後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗、芒

硝乾燥後、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-ヒドロキシピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 1690, 1603, 1517, 1460,
1200, 1116.

参考例 10

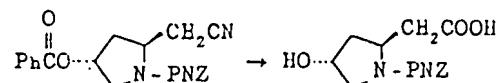


(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メトキシンベンジルオキシカルボニルメチル-4-ヒドロキシピロリジン(1.40 g)を乾燥テトラヒドロフラン(7 ml)に溶かし、窒素気流中トリフェニルホスフィン(1.18 g)を加え、次いで0℃でジエチルアソジカルボキレート(783 mg)を加え、同温度で30分間搅拌した後、チオ酢酸(342 mg)を加え、そのまま1時間搅拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水洗、

硝酸銀後溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-シアノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 2250, 1715, 1605, 1520,
1400, 1345, 1275, 1110.

参考例 9



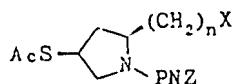
(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-シアノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(3.0 g)を酢酸(10 ml)及び濃塩酸(10 ml)に溶かし、3時間還流した後、溶媒留去し、残渣を水(4 ml)に溶かし、次いで1 N-NaOH(25 ml)を加え、これに0℃でp-ニトロベンジルオキシカルボニルクロライド(1.53 g)のニーテル(6 ml)及びテトラヒドロフラン(2 ml)の溶液を加え、同温度で30分間搅拌した後、反

水洗、芒硝乾燥後、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-p-メトキシンベンジルオキシカルボニルメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1700, 1605, 1510, 1400, 1343,
1240.

次の表6に示すチオアセテート誘導体は、それぞれに対応するアルコールを用いて、上記と同様の方法により得られた。

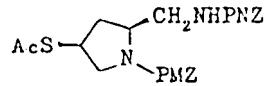
表 6



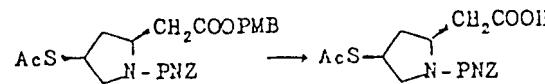
No	X	n	データ
1	NHCONH ₂	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1703(oh), 1685, 1510, 1400, 1340, 1110
2	NHCONMe ₂	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1685, 1635, 1520, 1400, 1342, 1115
3	NHCOOEt	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}$: 3430, 1710, 1505, 1340, 1230, 1055

<i>N</i>	X	n	データ
4	NHAc	1	IR _{max} cm^{-1} : 1690, 1510, 1395, 1340, 1110, 845
5	OTBDMS	1	IR _{max} cm^{-1} : 1710, 1525, 1400, 1345, 1253, 1115
6	COOPMB	2	IR _{max} cm^{-1} : 1730, 1700, 1606, 1516, 1398, 1344, 1242
7	SMe	1	IR _{max} cm^{-1} : 1710, 1612, 1528, 1403, 1350, 1108
8	SO ₂ Me	1	IR _{max} cm^{-1} : 1701, 1522, 1453, 1343, 1300, 1125
9	COOPMB	3	IR _{max} cm^{-1} : 1732, 1708, 1518, 1345, 1243
10	COO-t-Bu	4	IR _{max} cm^{-1} : 1720(sh), 1700, 1520, 1400, 1342
11	COOPNB	1	IR _{max} cm^{-1} : 1740, 1700, 1525, 1403, 1343
12	CH=NNMe ₂	1	IR _{max} cm^{-1} : 1700, 1518, 1398, 1340
13	CH=N-OMe	1	IR _{max} cm^{-1} : 1700, 1518, 1393, 1340
14	CN	1	IR _{max} cm^{-1} : 2245, 1690, 1512, 1340

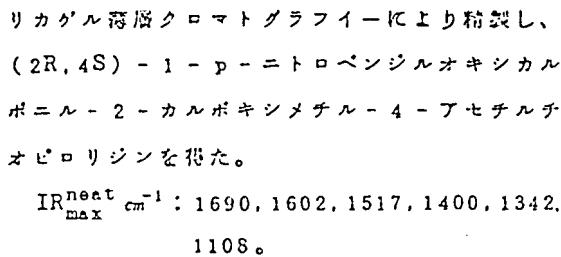
<i>N</i>	X	n	データ
15	OAc	2	IR _{max} cm^{-1} : 1740, 1705, 1520, 1400, 1345
16	OAc	3	IR _{max} cm^{-1} : 1740, 1710, 1523, 1402, 1348

N 17 :IR_{max} cm^{-1} : 1725(sh), 1686, 1515, 1407, 1342, 1242。

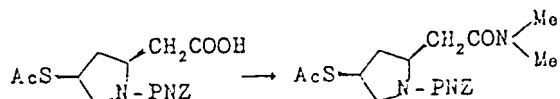
参考例 11



(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。
参考例 12



参考例 12

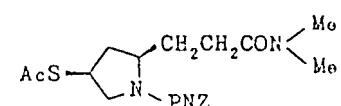


(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(125mg)を乾燥ジクロルメタン(1ml)に溶かし、これにオキザリルクロライド(0.1ml)及び触媒量のジメチルホルムアミドを加え、室温で2時間搅拌した後、溶媒を留去し、残渣を乾燥ベンゼンに溶かしてベンゼン留去し、この操作を2回繰り返した後、残渣を乾燥ジクロルメタン(2ml)に溶かし、これを空素気流中0℃でジメチルアミン(45mg)の乾燥ジクロルメタン

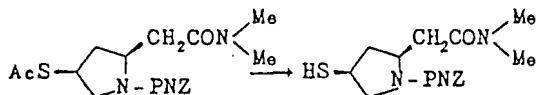
(1.5ml)及び乾燥テトラヒドロフラン(0.2ml)の溶液に加え、同温度で30分間搅拌した後、反応液を水洗、希塩酸水洗、水洗、重曹水洗、水洗、芒硝乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルアミノカルボニルメチル)-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max} cm^{-1} : 1700, 1635, 1518, 1398, 1342, 1100。

上記と同様の方法により、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシエチル-4-アセチルチオピロリジンから(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルアミノカルボニルエチル)-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max} cm^{-1} : 1690, 1630, 1515, 1400, 1346, 1110。

参考例 13

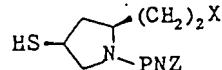


(2R,4S)-1-p-ニトロペンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルメチル-4-アセチルチオピロリシン(100mg)をメタノール(3mL)に溶かし、窒素気流中、室温で1N-NaOH(0.24mL)を加え、同温度で15分間搅拌した後、1N-HCl(0.24mL)を加え、溶液を留去し、残渣をジクロルメタンに溶かし、水洗、芒硝乾燥した後溶液を留去し、(2R,4S)-1-p-ニトロペンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルメチル-4-メルカプトピロリシンを得た。

IR_{max}^{heat} cm⁻¹: 1700, 1640, 1520, 1400, 1345,
1100.

次の表7に示すメルカプタン誘導体は、対応するチオアセテート誘導体を用い、上記と同様の方法により得た。

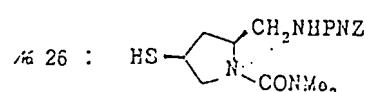
累 7



<i>N</i>	<i>Y</i>	<i>n</i>	$\text{F} - \Delta$
1	CONH_2	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 \text{ cm}^{-1}}$: 1785, 1605, 1520, 1400, 1343, 1110
2	COOMe	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1750, 1695, 1510, 1400, 1342, 1200, 1100
3	NHCONH_2	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1683, 1600, 1515, 1338, 1210, 1100
4	NHCONMe_2	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1690, 1630, 1520, 1398, 1340, 1110
5	NHOOCEt	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 \text{ cm}^{-1}}$: 3430, 1710, 1510, 1400, 1340, 1210, 1055
6.	NHAc	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 \text{ cm}^{-1}}$: 2440, 1680, 1515, 1395, 1340, 1185, 1105, 840
7	OCONMe_2	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1703, 1518, 1400, 1343, 1188, 1102
8	COOPNB	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1740, 1700, 1510, 1403, 1345
9	OCONHMe	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1708, 1520, 1400, 1342, 1255, 1103

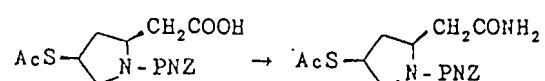
M	X	n	データ
10	OAc	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1739, 1708, 1510, 1400
11	OCOOEt	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1743, 1710, 1522, 1400, 1345, 1260
12	CONH ₂	2	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1680, 1600, 1510, 1395, 1340, 1200
13	CONHMe	2	IR _{max} ^{Nujol} cm ⁻¹ : 1692, 1630, 1520, 1400, 1345
14	CONMe ₂	2	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1705, 1640, 1523, 1403, 1350, 1110
15	S <i>t</i> e	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1705, 1605, 1522, 1404, 1348, 1103
16	SO ₂ Me	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1700, 1604, 1526, 1398, 1340, 1299
17	OH	1	IR _{max} ^{CHCl₃} cm ⁻¹ : 1685, 1608, 1520, 1403, 1303, 1105
18	OMe	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1710, 1522, 1430, 1345, 1103
19	CONHMe	3	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1702, 1650, 1520, 1405, 1348
20	CONHMe	4	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1698, 1650, 1518, 1400, 1340
21	COOPNB	2	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1730, 1700, 1508, 1400, 1340

<i>M</i>	X	n	$\nu - \delta$
22	CONHNMe ₂	1	IR _{max} ^{heat} cm ⁻¹ : 1700, 1522, 1400, 1348
23	CH=N-O <i>M</i> ₂	1	IR _{max} ^{heat} cm ⁻¹ : 1700, 1520, 1400, 1343
24	CN	1	IR _{max} ^{heat} cm ⁻¹ : 2240, 1690, 1512, 1333
25	CH=NNMe ₂	1	IR _{max} ^{heat} cm ⁻¹ : 1710, 1522, 1402, 1348



IR_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 1695, 1585, 1470, 1362,
1329.

發 著 例 14



(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(82%)を乾燥テトラヒドロフラ

ン(1.5ml)に浴かし、トリエチルアミン(33mg)を加え、窒素気流中-10~-15°Cでクロルギ酸エチル(35mg)を加え、同温度で30分間搅拌した後、-40°Cに冷却し、29%(w/w)アンモニア水溶液(13mg)を加え、-30~-40°Cで30分間搅拌した後、反応液に希塩酸を加え、酸性とし、酢酸エチルを加え、水洗、重質水洗、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去して残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノカルボニルメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

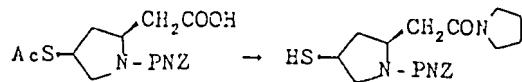
$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 \text{cm}^{-1}}$: 1705, 1603, 1518, 1395, 1342, 1260, 1105。

次の表8に示すアミド誘導体は、それぞれ対応するカルボン酸を用い、上記と同様の方法により得た。

を加え、窒素気流中-10~-15°Cでクロルギ酸エチル(65mg)を加え、同温度で30分間搅拌した後、-40°Cに冷却し、30%メチルアミンエタノール溶液(414mg)を加え、-20~-30°Cで1時間搅拌した後、反応液を希塩酸で酸性とし、酢酸エチルを加え、水洗、重質水洗、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製して(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルアミノカルボニルメチル-4-メルカプトピロリジンを得た。

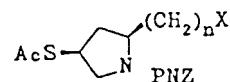
$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1700, 1642, 1515, 1458, 1350。

参考例 15-2



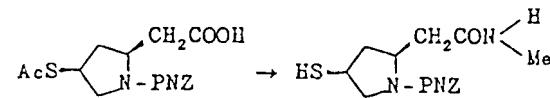
(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-アセチルチオピロリジンより参考例15-1と同様の反応に付して、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシ

表 8



M	X	n	データ
1	CONH ₂	2	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 \text{cm}^{-1}}$: 1683, 1602, 1518, 1398, 1340, 1110
2	CONHMe	2	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1692, 1633, 1520, 1394, 1340, 1195
3	CONHMe	3	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1695, 1645, 1518, 1400, 1340
4	CONHMe	4	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1690, 1650, 1519, 1400, 1342

参考例 15-1



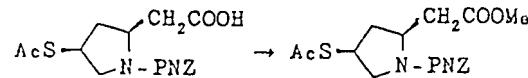
(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(153mg)を乾燥テトラヒドロフラン(2ml)に浴かし、トリエチルアミン(61mg)

カルボニル-2-(1-ピロリジンカルボニルメチル)-4-メルカプトピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1700, 1615, 1520, 1430, 1350,

1107。

参考例 16

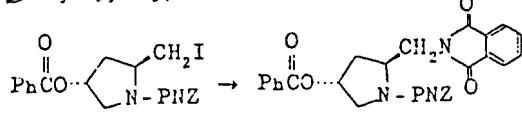


(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(148mg)を乾燥ジクロルメタン(2ml)に浴かし、これにオキザリルクロライド(0.2ml)及び触媒量のジメチルホルムアミドを加え、室温で2時間搅拌した後、溶媒を留去し、残渣を乾燥ベンゼンに浴かし、ベンゼンを留去し、この操作を2回繰り返した後、残渣を乾燥ジクロルメタン(2ml)に浴かし、これを窒素気流中冰冷下でメタノール(125mg)とトリエチルアミン(81mg)の乾燥ジクロルメタン(1ml)の溶液に加え、同温度で2時間搅拌した後、反応液を水、

希塩酸水の順に洗浄し、芒硝乾燥し、溶媒を留去して、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メトキシカルボニルメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1736, 1710, 1522, 1406, 1352,
1160。

参考例 17

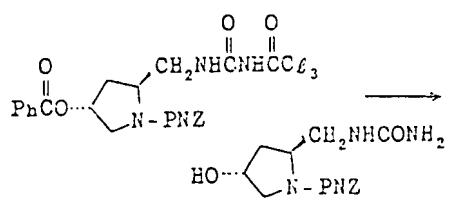


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヨードメチル-4-ベンゾイロキシピロリジン(5.24g)を乾燥ジメチルホルムアミド(21ml)に浴かし、フタルイミドカリウム塩(2.22g)を加え、90℃で6時間搅拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチル抽出、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(490mg)をエタノール(20ml)に浴かし、ヒドラジン1水和物(432mg)を加え、30分間還流した後、反応液を沪過し、沪液の溶媒留去し、残渣を乾燥テトラヒドロフラン(3ml)に浴かし、トリクロルアセチルイソシアネート(212mg)を加え、室温で3時間搅拌した後溶媒留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマト

グラフィーにより精製し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-トリクロルアセチルアミノカルボニルアミノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1710, 1600, 1517, 1440, 1270,
1110。

参考例 19

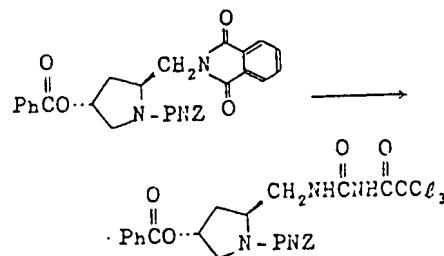


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-トリクロルアセチルアミノカルボニルアミノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(431mg)をメタノール(10ml)に浴かし、1N-水酸化ナトリウム水溶液(1.48ml)を加え、室温で1.5時間搅拌した後、1N-塩酸(1.48ml)を加え、メタノールを留去し、残渣をジクロルメタンに浴かし、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去し

シピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1775, 1720, 1605, 1522, 1346,
1275。

参考例 18

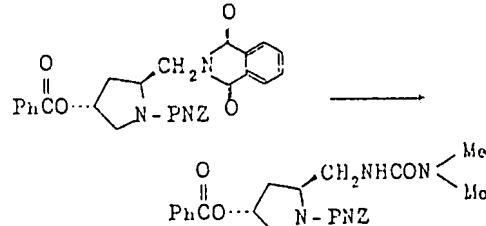


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(490mg)をエタノール(20ml)に浴かし、ヒドラジン1水和物(432mg)を加え、30分間還流した後、反応液を沪過し、沪液の溶媒留去し、残渣を乾燥テトラヒドロフラン(3ml)に浴かし、トリクロルアセチルイソシアネート(212mg)を加え、室温で3時間搅拌した後溶媒留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマト

て、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノカルボニルアミノメチル-4-ヒドロキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1665, 1596, 1510, 1425, 1336.
1103。

参考例 20-1

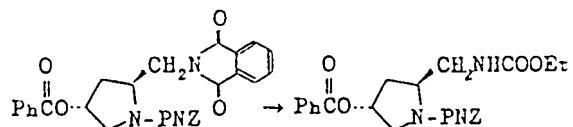


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(105mg)をエタノール(2ml)に浴かし、ヒドラジン1水和物(14mg)を加え、30分間還流した後、反応液を沪過し、沪液の溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフラン(2ml)に浴かし、トリエチルアミン(115mg)

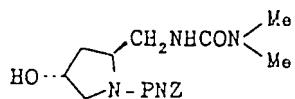
及びジメチルアミノカルボニルクロライド(107mg)を加え、室温で1時間搅拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗、希塩酸水洗、水洗、重曹水洗、水洗し、芒硝乾燥した溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルアミノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1710, 1640, 1530, 1345, 1275,
1110。

参考例 20-2



(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを参考例 20-1 と同様の方法で処理し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジ



(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルアミノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(145mg)をメタノール(2.4ml)に溶かし、これに1N-NaOH(0.32ml)を加え、30分間室温で搅拌した後、1N-HCl(0.32ml)を加え、メタノールを留去し、残渣にジクロルメタンを加え、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製して(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルアミノメチル-4-ヒドロキシピロリジンを得た。

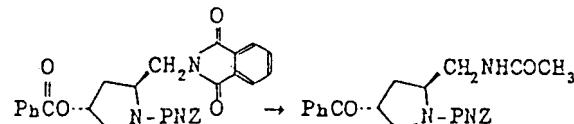
$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1690, 1632, 1530, 1410, 1345,
1110。

次の表9に示すアルコール誘導体は、それぞれ対応する安息香酸エステルを用い、上記と同様の方法により得た。

ルオキシカルボニル-2-エトキシカルボニルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1705, 1515, 1400, 1345, 1270,
1100。

参考例 20-3



(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを参考例 20-1 と同様の方法で処理し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アセチルアミノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1705, 1520, 1400, 1345, 1275,
1110。

参考例 21

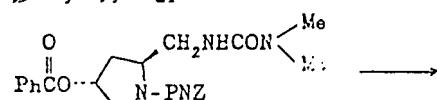
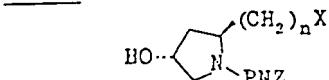
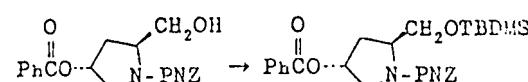


表 9



N	X	n	データ
1	NHCOOEt	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1690, 1530, 1410, 1350, 1260
2	NHAc	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1685, 1520, 1425, 1345, 1185, 1110
3	OTBDMS	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1700, 1525, 1430, 1343, 1108, 834
4	I	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1690, 1610, 1520, 1435, 1404, 1350
5	SMe	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1683, 1603, 1518, 1425, 1400, 1342
6	SO ₂ Me	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1698, 1522, 1403, 1342, 1302, 1120
7	CN	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 2235, 1690, 1512, 1333

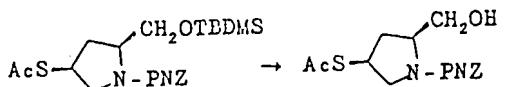
参考例 22



(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(1.09g)を乾燥ジメチルホルムアミド(16.5ml)に溶かし、イミダゾール(0.46g)を加え、次いでtert-ブチルジメチルシリクロライド(0.49g)を加え、室温で2時間搅拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1710, 1520, 1400, 1340, 1265, 1108。

参考例 23

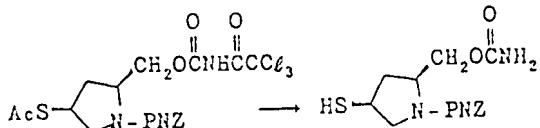


(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカル

チルイソシアネート(0.05ml)を加え、同温度で1時間搅拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、直習水洗、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去して(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-トリクロルアセチルアミノカルボニルオキシメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1722, 1680, 1602, 1400, 1335, 1250, 1102。

参考例 25

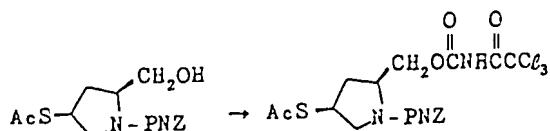


(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-トリクロルアセチルアミノカルボニルオキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(1.21mg)をメタノール(5.8ml)に溶かし、窒素流中室温で1N-NaOH(0.45ml)を加え、同温度で40分間搅拌した後、1N-HCl(0.45ml)

ボニル-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(0.85g)をメタノール(8.5ml)に溶かし、6N-HCl(0.85ml)を加え、室温で2.5時間搅拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去して、残渣をエーテルより結晶化し(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1695, 1520, 1430, 1402, 1343, 1110。

参考例 24

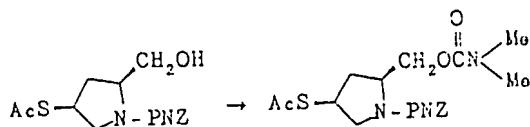


(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(100mg)を乾燥酢酸エチル(3ml)に溶かし、窒素気流中、冰冷下でトリクロルアセ

チルイソシアネート(0.05ml)を加え、溶媒を留去し、残渣をジクロルメタンに溶かし、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去して(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノカルボニルオキシメチル-4-メルカプトピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1715, 1603, 1512, 1398, 1360, 1098。

参考例 26



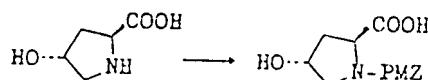
(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(7.8mg)を乾燥ピリジン(1ml)にとかし、4-ジメチルアミノピリジン(135mg)を加え、次いでジメチルアミノカルボニルクロリド(119mg)を加え、90~100°Cで20時間搅拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチル抽出し酢酸エチル層を、水、希塩酸、水、重習水、水の順

に洗浄し、芒硝乾燥した後溶媒を留去して (2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルオキシメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1700, 1515, 1393, 1340, 1185, 1100。

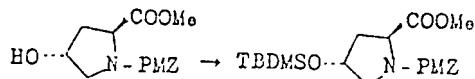
$\text{NH}, \delta (\text{CDCl}_3)$: 2.34 (3H, s), 2.89 (6H, s), 5.23 (2H, s)。

参考例 27



トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン (13.1g) の水 (55mL) の溶液にトリエチルアミン (21mL) を加え、次いで 2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルチオ-4,6-ジメチルピリミジン (33.44g) のジメチルホルムアミド (55mL) の溶液を加え、室温で 12 時間搅拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチル洗浄し、次いで水層を 0°C で冷 5N-HCl により pH を 2 に調節し、酢酸

参考例 28



トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリンメチルエステル (5.18g) を乾燥ジメチルホルムアミド (52mL) に浴かし、これにトリエチルアミン (3.79g)、次いで tert-ブチルジメチルシリルクロライド (3.77g) を加え、室温で 3 時間搅拌した後反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、希塩酸水洗、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-L-プロリンメチルエス

タルを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1750, 1710, 1517, 1415, 1355,

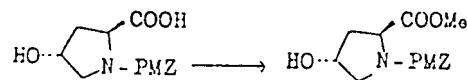
1250, 1115。

次の表10に示す t-ブチルジメチルシリルエ

チルで抽出し、希塩酸水、饱和食塩水の順に洗浄し、芒硝乾燥した後溶媒を留去してトランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1670, 1435, 1350, 1240, 1168。

参考例 28



トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン (5.0g) をメタノール (50mL) 及びテトラヒドロフラン (50mL) に浴かし、氷冷下ジアゾメタンのエーテル溶液を、もはや密素が発生しなくなるまで加えた後、一夜室温で放置して溶媒を留去し、トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリンメチルエス

タルを得た。

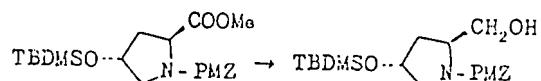
$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1748, 1695, 1518, 1438, 1360, 1250, 1175。

テルシリ導体は、それぞれ対応するアルコールを用い、上記と同様の方法により得られた。

表 10

\mathcal{M}	X	Y	n	データ
1	I	PNZ	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{NuJol}} \text{cm}^{-1}$: 1690, 1505, 1345, 1130, 1100, 830
2	COOMe	Z	0	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1750, 1710, 1410, 1350, 1250
3	COOMe	PNZ	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1740, 1713, 1523, 1400, 1345
4	COOMe	PNZ	2	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1738, 1705, 1523, 1405, 1350

参考例 30



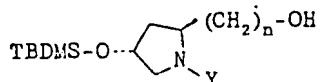
トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルエ

シ-L-プロリンメチルエステル(5.64g)を乾燥テトラヒドロフラン(56.4ml)に浴かし、窒素気流中水素化ホウ素ナトリウム(1.01g)とヨウ化リチウム(3.52g)を加え、1時間還流した後、反応液に水を加え酢酸エチル抽出し、水洗、芒硝乾燥した後、溶媒を留去し、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1670, 1504, 1420, 1405, 1240, 1100。

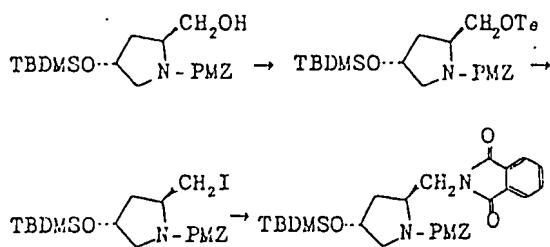
次の表11に示すアルコール誘導体は、それぞれ対応するメチルエステル誘導体を用い、上記と同様の方法により得られた。

表 11



N	D	Y	データ
1	1	Z	$\text{IR}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1700, 1415, 1355, 1250, 1110
2	3	Z	$\text{IR}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1702, 1410, 1358, 1258, 1118
3	2	PNZ	$\text{IR}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 1678, 1522, 1463, 1402, 1345
4	3	PNZ	$\text{IR}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1690, 1525, 1405, 1350

参考例 31-1



a) (2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(4.83g)を用い、参考例6と同様の方法により、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-

2-トルエンスルホニルオキシメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1700, 1505, 1402, 1354, 1240, 1166。

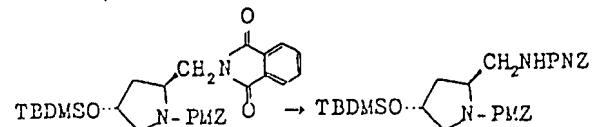
b) 上記a)で得られたトシレート誘導体(6.52g)を用い、参考例7と同様の方法により、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-ヨードメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1700, 1512, 1405, 1353, 1248, 1100。

c) 上記b)で得られたヨード誘導体(5.99g)を用い、参考例17と同様の方法により、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1757, 1715, 1510, 1390, 1245, 1111。

参考例 31-2

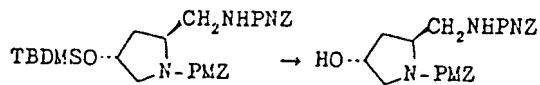


(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(1.63g)をエタノール(31ml)に浴かし、ヒドラジン1水和物(626mg)を加え、30分間還流した後、反応液を沪過し、沪液を溶媒留去し、残渣を乾燥ジクロルメタン(15ml)に浴かし、窒素気流中トリエチルアミン(291mg)を加え、次いで冰冷下にp-ニトロベンジルオキシカルボニルクロライド(620mg)の乾燥ジクロルメタン(3ml)の溶液を加え、同温度で1時間攪拌した後、反応液を水洗、水洗、重剤水洗、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルア

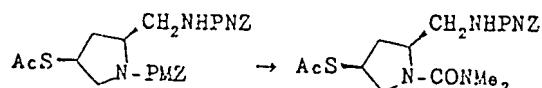
ミノメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1720, 1690(sh), 1517, 1345,
1245, 1112。

参考例 32



(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(850mg)をメタノール(8.5ml)に溶かし、6N-HCl(1ml)を加え、室温で30分間搅拌した後、反応液に酢酸エチルを加え、水洗、芒硝乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル-4-ヒドロキシピロリジンを得た。

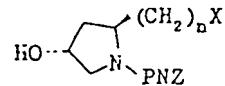


(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル-4-アセチルチオピロリジン(500mg)をアニソール(216ml)を加え、次いでトルフルオロ酢酸(4ml)を加え、室温で1時間搅拌した後、トルフルオロ酢酸を留去し、残渣をジクロルメタンに溶かし、重曹水洗、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフラン(4ml)に溶かし、トリエチルアミン(152mg)及びジメチルアミノカルボニルクロライド(141mg)を加え、室温で30分間搅拌した後反応液に酢酸エチルを加え、水洗、希塩酸水洗、水洗、重曹水洗、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製して(2S,4S)-1-ジメチルアミノカルボニルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 \text{cm}^{-1}}$: 1720(sh), 1680, 1510, 1410,
1342, 1225。

次の表12に示すアルコール誘導体は、それぞれ対応するt-ブチルジメチルシリルエーテル誘導体を用い、上記と同様の方法により得た。

表 12



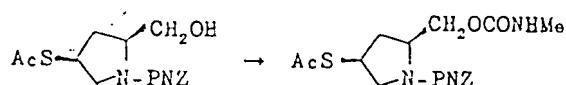
No.	X	n	データ
1	COO-t-Bu	4	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1723(sh), 1700, 1522, 1402, 1345
2	$\text{CH}=\text{NNMe}_2$	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1700, 1520, 1400, 1343
3	$\text{CH}=\text{N-OMe}$	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 \text{cm}^{-1}}$: 1690, 1520, 1405, 1350
4	OAc	2	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1740, 1700, 1525, 1415, 1355
5	OAc	3	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1740, 1700, 1525, 1410, 1355

参考例 33

を得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1720, 1695(sh), 1620, 1510,
1446, 1240。

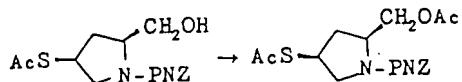
参考例 34-1



(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(200mg)を純粋テトラヒドロフラン(2ml)に溶かし、これにメチルイソシアネート(0.168ml)を加え、10時間還流した後、反応液を減圧し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルアミノカルボニルボニルオキシメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1702, 1521, 1402, 1350, 1258,
1110。

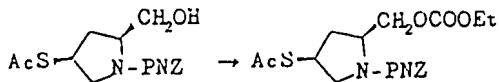
参考例 34-2



… (2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-アセチルテオピロリジン(300mg)を乾燥ピリジン(1.5ml)に浴かし、これに無水酢酸(1.5ml)を加え、室温で5時間搅拌した後、反応液に水を加え、エーテル抽出し、エーテル層を食塩水洗、希塩酸水洗、食塩水洗、重曹水洗、食塩水洗し、芒硝乾燥後溶媒を留去し(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アセトキシメチル-4-アセチルテオピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1735, 1690, 1512, 1390, 1340,
1225。

参考例 34-3



(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカル

分間搅拌した後、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヨードメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(1.34g)を加え、室温で1.5時間搅拌した後、反応液に1N-塩酸水(3.75ml)を加え、さらに水を加え、酢酸エチル抽出し、水洗、芒硝乾燥した後溶媒留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2,2-ジメトキシカルボニルエチル)-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

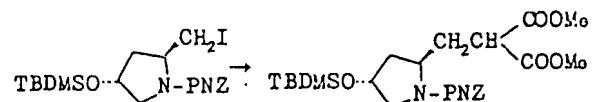
$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1755, 1710, 1527, 1400, 1350,
1258。

上記と同様の方法により、(2S,4R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ヨードメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンより(2R,4R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(2,2-ジメトキシカルボニルエチル)-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

ポニル-2-ヒドロキシメチル-4-アセチルテオピロリジン(177mg)を乾燥ジクロルメタン(2ml)に浴かし、これにトリエチルアミン(76mg)と4-ジメチルアミノピリジン(61mg)を浴かし、窒素気流中冰冷下クロルギ酸エチル(81mg)を加え、同温度で3.5時間搅拌した後、反応液を水、希塩酸水、水、重曹水、水で順次洗净し、芒硝乾燥後、溶媒を留去し(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-エトキシカルボニルオキシメチル-4-アセチルテオピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1740, 1702, 1520, 1400, 1343,
1248。

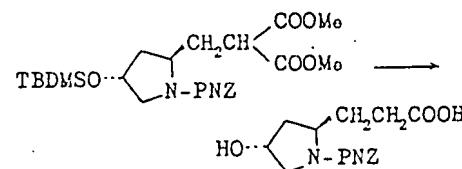
参考例 35



50%水素化ナトリウム(180mg)の乾燥ジメチルホルムアミド(1.25ml)の懸濁液に、窒素気流中マロン酸ジメチル(660mg)を加え、室温で15

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$: 1735, 1700, 1430, 1403, 1342。

参考例 36

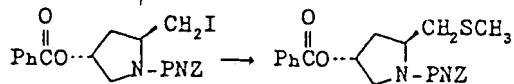


(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2,2-ジメトキシカルボニルエチル)-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(1.04g)をメタノール(6ml)に浴かし、室温で4N-水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、同温度で1.5時間搅拌した後、反応液に6N-塩酸水(6ml)、次いでテトラヒドロフラン(5ml)を加え、室温で2日間搅拌した後、反応液に水、次いで重曹水を加え、アルカリ性とし、水層をエーテル洗净し、水層を塩酸水によりpH1として、酢酸エチル抽出し、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去して、(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-カルボ

キシエチル) - 4 - ヒドロキシピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1710, 1610, 1524, 1435, 1410,
1352。

参考例 37



(2S,4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ヨードメチル - 4 - ベンゾイルオキシピロリジン (1.05g) をジメチルホルムアミド (10mL) に溶かし、これに 15% メチルメルカブタンナトリウム塩水溶液 (1.40g) を加え、密閉気流中室温で 30 分間搅拌した後、反応液に酢酸エチルを加え、水洗し、芒硝乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し (2S,4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルチオメチル - 4 - ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1700, 1597, 1518, 1392, 1339,
1263。

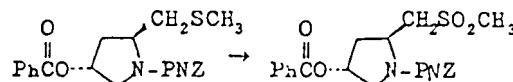
(2S,4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (354mg) のジクロルメタン (30mL) の溶液に氷冷下、常法により銅製したジアソメタンジエチルエーテル溶液を加え、次いで触媒量の三フッ化ホウ素 - エーテル錯体を加え、同温度で 5 分間搅拌した後、反応液を食塩水で洗浄し、ジクロルメタン層を沪過し、沪液を重曹水洗、食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2S,4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - メトキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1700, 1685, 1516, 1392, 1340,
1100。

参考例 40

次の表13に示すメタンスルホン酸誘導体は、それぞれ対応するアルコールを用い、p - トルエンスルホニルフロリドをメタンスルホニルクロリドに変えて、参考例 6 に記載の方法に準じて行うこ

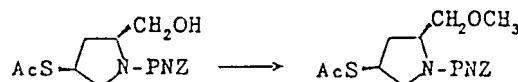
参考例 38



(2S,4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルチオメチル - 4 - ベンゾイルオキシピロリジン (330mg) を乾燥クロロホルム (3.3mL) に溶かし、これに α -クロロ過安息香酸 (385mg) を加え、6 時間還流した後、反応液にエーテルを加え、重曹水洗、食塩水洗し、芒硝乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2S,4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルチオメチル - 4 - ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

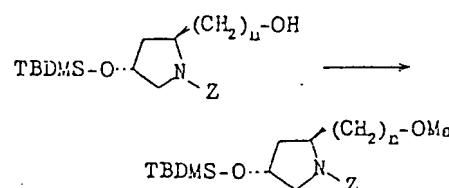
$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1719, 1692, 1518, 1450, 1345,
1299。

参考例 39



とにより得られた。

表 13

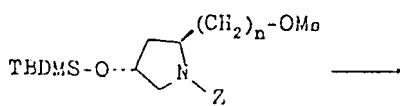


n	データ
1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1700, 1410, 1350, 1250, 1172
3	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1698, 1410, 1352, 1250, 1175

参考例 41

次の表14に示すヨウ素化合物は、参考例 7 に記載の方法に準じてメタンスルホン酸誘導体を処理し、得られた。

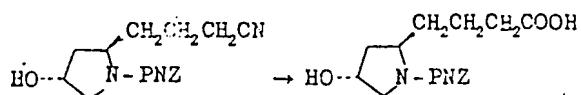
表 14



(2R,4R)-2-(3-シアノプロピル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(1.02g)のジオキサン(22mL)-水(15.5mL)の溶液に4N-水酸化ナトリウム(7mL)を加え、2時間還流した後反応液を6N-塩酸により中和し、溶媒留去、残渣を水(10mL)に浴かし、次いでトリエチルアミン(0.98mL)を加え、さらに2-(p-ニトロベンジルオキシカルボルチオ-4,6-ジメチルピリミジン(1.67g)のジメチルホルムアミド(20mL)の溶液を加え、室温で5時間搅拌した後、反応液に酢酸エチルで希釈し、次いで食塩水、希塩酸水、食塩水の順に洗浄し、芒硝乾燥、溶媒留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2R,4R)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-シアノプロピル)-4-ヒドロキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat cm⁻¹}: 2250, 1700, 1520, 1402, 1345。

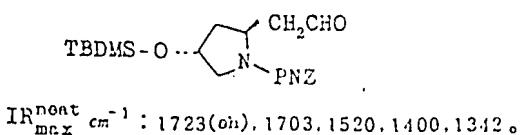
参考例 47



プロピル)-4-t-ブチルジメチルシリルピロリジン(1.30g)の乾燥ジクロルメタン(6.2mL)を-50℃~-60℃で加え、同温度で15分間搅拌した後、トリエチルアミン(2.2mL)を-50℃~-60℃で加え、加えた後室温にもどし反応液を食塩水、希塩酸水、食塩水の順に洗浄し、芒硝乾燥溶媒留去し、(2R,4R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(2-ホルミルエチル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat cm⁻¹}: 1703, 1413, 1359, 1255, 1110。

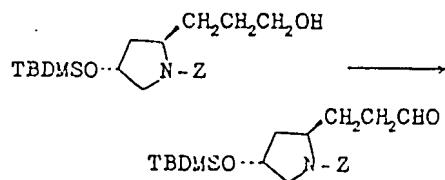
上記と同様の方法により、(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンより(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルメチル-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。



(2R,4R)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-シアノプロピル)-4-ヒドロキシピロリジン(353mg)を用い参考例1-9と同様の方法により、(2R,4R)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-カルボキシプロピル)-4-ヒドロキシピロリジンを得た。

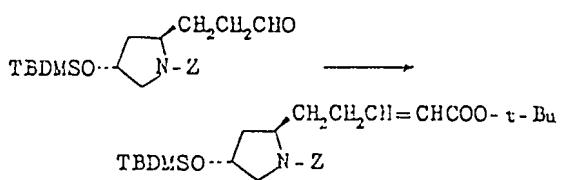
IR_{max}^{neat cm⁻¹}: 1700, 1608(sh), 1518, 1402, 1343。

参考例 48

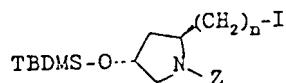


シユウ酸クロライド(0.32mL)の乾燥ジクロルメタン(7.9mL)の溶液に窒素気流中-45℃~-56℃で乾燥ジメチルスルホキシド(0.56mL)を加え、同温度で20分間搅拌した後、(2R,4R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(3-ヒドロキシ

参考例 49

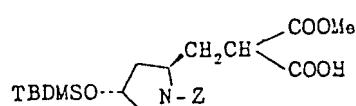
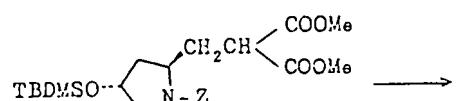


t-ブチルオキシカルボニルメチルトリフェニルホスホニウムプロマイド(2.15g)をジクロルメタン(40mL)に浴かし、これに飽和重曹水(30mL)を加え、室温で5分間搅拌し、ジクロルメタン層を分液し芒硝乾燥、芒硝を沪別し、沪液に(2R,4R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(2-ホルミルエチル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(1.29g)のジクロルメタン(30mL)の溶液を加え、30分間還流し、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製し、(2R,4R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(3-t-ブトキシカルボニルメチルデンプロピル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。



№	番	データ
1	1	IR _{max} cm^{-1} : 1700, 1403, 1353, 1250, 1103
2	3	IR _{max} cm^{-1} : 1700, 1405, 1352, 1250, 1102

参考例 42

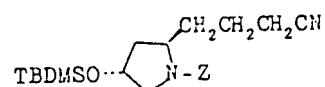
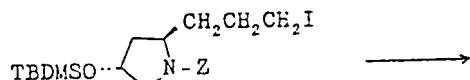


(2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (2, 2 - ジメトキシカルボニル) エチル - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシピロリジン (18 g) をメタノール (180 ml) に溶かし、次いで 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (36 ml) を加え、

ルエチル) - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

IR_{max} cm^{-1} : 1740, 1705, 1410, 1358, 1258。

参考例 44



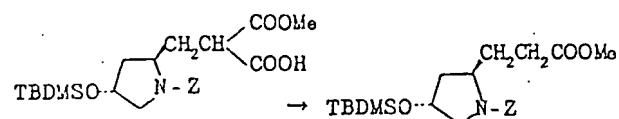
(2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (3 - ヨードプロピル) - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシピロリジン (3.03 g) を用い、参考例 1 - 8 と同様の方法により (2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (3 - シアノプロピル) - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

IR_{max} cm^{-1} : 2250, 1705, 1415, 1358, 1255, 1112。

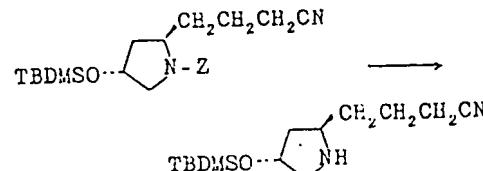
参考例 45

室温で 18 時間搅拌した後、反応液に 1 N - 塩酸水 (36 ml) を加え、溶媒留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、食塩水洗、芒硝乾燥、溶媒留去し、(2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (2 - カルボキシ - 2 - メトキシカルボニルエチル) - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。
IR_{max} cm^{-1} : 1732, 1710, 1680, 1420, 1350。

参考例 43



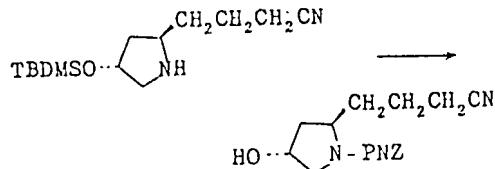
(2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (2 - カルボキシ - 2 - メトキシカルボニルエチル) - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシピロリジン (18.0 g) を乾燥ジメチルスルホキシド (90 ml) に溶かし、140 °C で 3 時間搅拌した後、反応液を氷水に加え、酢酸エチル抽出、水洗、芒硝乾燥、溶媒留去し、(2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (2 - メトキシカルボニ



(2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (3 - シアノプロピル) - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシピロリジン (1.69 g) のエタノール (34 ml) の溶液に 5 % パラジウム - カーボン (338 mg) を加え、常温常压で 2 時間接触還元した後、触媒を沪過し沪液を溶媒留去し、(2R, 4R) - 2 - (3 - シアノプロピル) - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

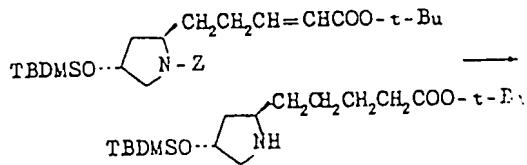
IR_{max} cm^{-1} : 2245, 1460, 1250, 1080。

参考例 46



IR_{max} cm^{-1} : 1702, 1649, 1403, 1363, 1148。

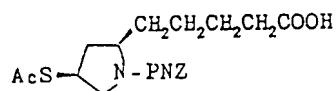
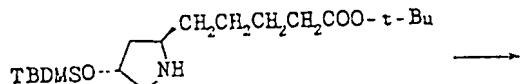
参考例 50



(2R,4R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(3-*t*-ブトキシカルボニルメチリデンプロピル-4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(1.17g)のエタノール(24mL)の溶液に5当量のパラジウム-カーボン(350mg)を加え、常温常压で3時間無水添加した後、放熱を沪別し、溶液を沪去し、(2R,4R)-2-(4-*t*-ブトキシカルボニルブチル)-4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

IR_{max} cm^{-1} : 1730, 1460, 1365, 1250, 1147。

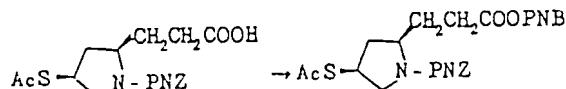
参考例 51



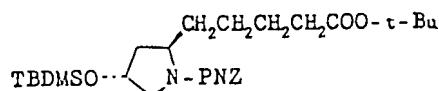
(2R,4S)-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(4-*t*-ブチルオキシカルボニルブチル-4-アセチルチオピロリジン(493mg)をトリフルオロ酢酸(2.5mL)に浴かし、室温で1.5分間搅拌した後、トリフルオロ酢酸を沪去し、(2R,4S)-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(4-カルボキシブチル)-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max} cm^{-1} : 1702, 1520, 1402, 1343。

参考例 53



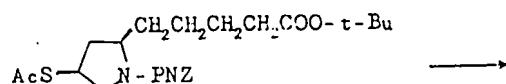
(2R,4S)-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-カルボキシエチル)-4-アセチルチオピロリジン(323mg)の乾燥ジメチルホルムアミド(3.3mL)の溶液にトリエチルアミン



(2R,4R)-2-(4-*t*-ブチルオキシカルボニルブチル)-4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(770mg)をテトラヒドロフラン(7mL)に浴かし、2-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルチオ-4,6-ジメチルピリミジン(719mg)を加え、室温で2時間搅拌した後、反応液を酢酸エチルで浴析し、食塩水、希塩酸水、食塩水の順に洗浄し、芒硝乾燥、溶液を沪去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製し、(2R,4R)-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(4-*t*-ブチルオキシカルボニルブチル)-4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

IR_{max} cm^{-1} : 1730(sh), 1712, 1528, 1402, 1350。

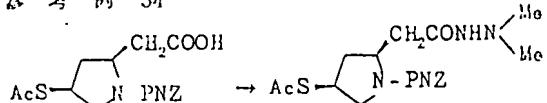
参考例 52



(150mg)を加え、次いで*p*-ニトロベンジルブロマイド(324mg)を加え、そのまま室温で3.5時間搅拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチル抽出、重曹水洗、水洗、希塩酸水洗、水洗し、芒硝乾燥後溶液を沪去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(2R,4S)-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルエチル)-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max} cm^{-1} : 1732, 1697, 1515, 1393, 1342。

参考例 54

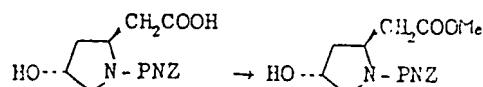


(2R,4S)-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(218mg)の乾燥テトラヒドロフラン(2.2mL)の溶液に1,1'-ジメチルヒドラジン(63mg)及びN,N'-ジシクロヘキシルカルボジミド(159mg)を加え、室温で3時間搅拌した後、

反応液を沪過し、沪液を浴媒留去し残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフイーにより精製し、
(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-[(1,1-ジメチルヒドロジノカルボニルメチル-4-アセチルオキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1700, 1660, 1515, 1418, 1340。

参考例 55



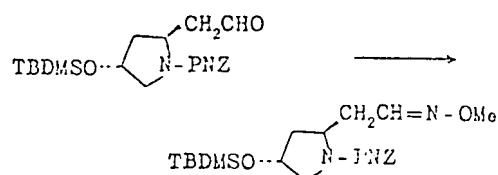
(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-ヒドロキシピロリジン(5.39g)の乾燥メタノール(54mL)の溶液に濃硫酸(0.9mL)を加え、4時間攪拌した後、反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、中和し、浴媒留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水洗し、芒硝乾燥後浴媒留去し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メトキシカルボニルメチル-4-ヒドロキシを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1740, 1708, 1525, 1440, 1348。

した後、反応液に酢酸エチルを加え、水洗し、芒硝乾燥後、浴媒留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフイーにより精製し、(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルヒドロジノエチル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

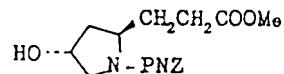
IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1713, 1528, 1405, 1348。

参考例 57



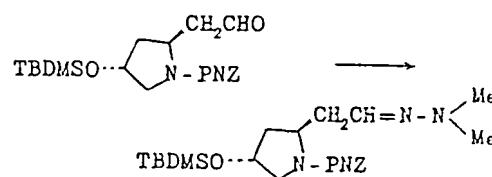
メトキシアミン塩酸塩(124mg)の水(4mL)の浴液に室温で酢酸ナトリウム(244mg)を加え、次いで(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルメチル-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(418mg)のエタノール(5mL)の浴液を加え、同温度で30分間搅拌した後、反応液に酢酸エチルで希釈し、水洗、

上記の参考例と同様にして、(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-メトキシカルボニルエチル)-4-ヒドロキシピロリジンを得た。



IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1730, 1688, 1523, 1352。

参考例 56

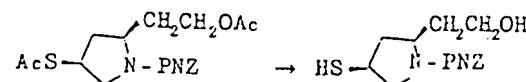


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルメチル-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(423mg)のエタノール(2mL)の浴液に室温で1,1-ジメチルヒドロジン(65mg)を加え、同温度で15分間搅拌

直畠水洗し、芒硝乾燥後、浴媒留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフイーにより精製し、(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシ-2-(2-メトキシイミノエチル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

IR_{max}^t cm⁻¹: 1705, 1523, 1400, 1343。

参考例 58

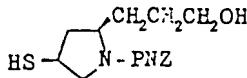


(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-アセトキシエチル)-4-アセチルチオピロリジン(204mg)をメタノール(5mL)に溶かし、次いで窒素気流中室温で1N-水酸化ナトリウム水浴液(1mL)を加え、同温度で30分間搅拌した後、反応液に1N-塩酸水(1.2mL)を加え、次いで酢酸エチルで希釈し、食塩水洗を5回した後、芒硝乾燥し、浴媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフイーにより精製し、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボ

ニル - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メルカブトピロリジンを得た。

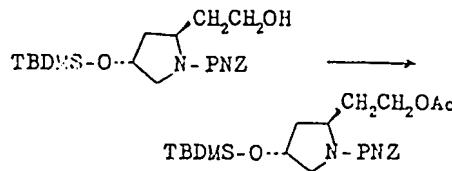
IR_{max}^{neat} cm⁻¹ : 1690, 1522, 1432, 1408, 1348。

上記の参考例と同様にして (2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メルカブトピロリジンを得た。



IR_{max}^{neat} cm⁻¹ : 1695, 1522, 1433, 1410, 1350。

参考例 59

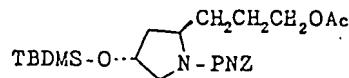


(2R, 4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシピロリジン (900 mg) を
乾燥ビリジン (2.25 ml) に溶かし、次いで室温で

無水酢酸 (2.25 ml) を加え、同温度で 1 時間攪拌した後、反応液をエーテルで希釈し、次いで食塩水、希塩酸、食塩水、重曹水、食塩水の順に洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を留去し、(2R, 4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (2 - アセトキシエチル) - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹ : 1739, 1705, 1522, 1408, 1350。

上記の参考例と同様にして (2R, 4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (3 - アセトキシプロピル) - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。



IR_{max}^{neat} cm⁻¹ : 1739, 1712, 1522, 1401, 1345。

代理人 弁理士 (8108) 大 部 久

第1頁の続き

優先権主張 ②昭60(1985)1月9日③日本(J P)④特願 昭60-1925

②昭60(1985)1月7日③日本(J P)④特願 昭60-577

②昭60(1985)9月25日③日本(J P)④特願 昭60-211857

⑤発明者 加藤 弘 宝塚市高司4丁目2番1号 住友製薬株式会社内